

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1963

THÈSE

N° 520

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

**Samy KOSSOVSKY**

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 28 Février 1930, à Paris-4°

---

*Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 1963*

---

**L'ÉPREUVE A LA MÉTOPIRONE**

**(SU-4885 CIBA)**

**CHEZ L'ENFANT**

---

Président : M. Marcel LELONG, Professeur

---

PARIS

IMPRIMERIE HERMEL  
49, rue Hermel - XVIII°

1964



# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Nom du Candidat : **KOSSOVSKY**

Prénom : **Samy**

---

Date de soutenance : **29 mai 1963**

Numéro d'ordre : **520**

**KOSSOVSKY (Samy)**

Epreuve à la Métopirone (SU-4885 Ciba) chez l'Enfant. — Paris, 1963. Imprimerie Hermel - In-8°, 72 pages

(Thèse Médecine - Etat-, Paris, 1963, N° 520).

**KOSSOVSKY (Samy)**

Epreuve à la Métopirone (SU-4885 Ciba) chez l'Enfant. — Paris, 1963. Imprimerie Hermel - In-8°, 72 pages

(Thèse Médecine - Etat-, Paris, 1963, N° 520).

**KOSSOVSKY (Samy)**

Epreuve à la Métopirone (SU-4885 Ciba) chez l'Enfant. — Paris, 1963. Imprimerie Hermel - In-8°, 72 pages

(Thèse Médecine - Etat-, Paris, 1963, N° 520).

**KOSSOVSKY (Samy)**

Epreuve à la Métopirone (SU-4885 Ciba) chez l'Enfant. — Paris, 1963. Imprimerie Hermel - In-8°, 72 pages

(Thèse Médecine - Etat-, Paris, 1963, N° 520).



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNEE 1963

THÈSE

N° 520

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

**Samy KOSSOVSKY**

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 28 Février 1930, à Paris-4<sup>e</sup>

---

*Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 1963*

---

**L'ÉPREUVE A LA MÉTOPIRONE**

**(SU-4885 CIBA)**

**CHEZ L'ENFANT**

---

Président : M. Marcel LELONG, Professeur

---

PARIS

IMPRIMERIE HERMEL  
49, rue Hermel - XVIII<sup>e</sup>

1964





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine T., Aubin A., Bénard H., Bulliard H., Cadenat F., Chabrol E., Debré R., Fey B., Galliard H., Gastinel P., Halphen E., Hazard R., Heuyer G., Lan-tuejoul P., Laroche G., Lavier G., Lévy-Solal E., Lian C., Mathieu P., Mocquot P., Monod R., Moreau R., Moulonguet P., Mouquin M., Olivier E., Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis D., Piédelièvre R., Quénu J., Richet C., Senèque J., Strohl A., Tanon L., Verne J.

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| DOYEN .....                     | G. CORDIER     |
| 1 <sup>er</sup> ASSESSEUR ..... | BARGETON       |
| 2 <sup>e</sup> ASSESSEUR .....  | Paul CASTAIGNE |

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### a) Professeurs titulaires :

Anatomie : Delmas A.  
Anatomie pathologique : Delarue J.  
Anesthésiologie : Bauman J.  
Biochimie médicale : Jayle M.-F., Schapira G.  
Biologie appliquée à l'Education physi-  
que et aux Sports : Chailey-Bert P.  
Biologie médicale : Fauvert R.  
Cancérologie médicale et sociale : Ber-  
nard J.  
Embryologie : Tuchmann H.  
Histoire de la médecine et de la chi-  
rurgie (Lariboisière) : Joannon P.  
Histologie : Giroud A.  
Hygiène et médecine préventive : J.  
Boyer.  
Médecine du Travail : Desoile H.  
Médecine légale : Derobert L.  
Microbiologie (Bactériologie et virolo-  
gie) : Fasquelle R.  
Parasitologie : Brumpt L.-C.  
Pathologie chirurgicale : Laurence G.  
Pathologie exotique : N...  
Pathologie expérimentale et comparée :  
Merklen F.-P.

Pathologie médicale : N...  
Pathologie respiratoire : Turiaf J.  
Pathologie et thérapeutique générales :  
Boudin G.  
Pharmacologie : Cheymol J.  
Physiologie : Binet L., Bargeton D.  
Physiologie et pathologie obstétricale :  
Lepage F.  
Physique médicale : Dognon A, Djour-  
no A.  
Radiologie médicale : Desgrez H.  
Technique chirurgicale et Chirurgie ex-  
périmentale : Cauchoix J.  
Thérapeutique : Conte M.  
Thérapeutique appliquée : Lamotte M.

#### b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale : Desgrez P., Polo-  
novski J.  
Biologie médicale : Bourlière F.  
Hygiène et médecine préventive : De-  
paris M.  
Pharmacologie : Mlle Lévy J.  
Physiologie : Parrot J.  
Physique médicale : Kellershohn L.

### 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

#### a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale  
(Necker) : Redon H.  
Clinique cardiologique (Broussais) :  
Soulié P.  
Cliniques chirurgicales :  
Beaujon : Lortat-Jacob J.-L.  
Cochin : Léger L.  
Cochin : Aboulker P.

Hôtel-Dieu : Patel J.  
Pitié : Cordier G.  
Saint-Antoine : Gosset J.  
Salpêtrière : Sicard A.  
Tenon : Olivier Cl.  
Clinique de chirurgie infantile et ortho-  
pédique (Enfants-Malades) : Fèvre M.  
Clinique chirurgicale orthopédique et  
traumatologique (Cochin) : R. Merle  
d'Aubigné.

- Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) : Gaudart d'Allaines F. de.  
(Broussais) : F. de Gaudart d'Allaines.
- Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) : Mathey J.
- Clinique endocrinologique (Pitié) : Decourt J.
- Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) : Lamy M.
- Clinique gynécologique (Broca) : Huguier J.
- Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) : Degos R.
- Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades) : Cathala J.
- Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) : Mollaret P.
- Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) : Delay J.
- Clinique des maladies métaboliques (Necker) : Hamburger J.
- Clinique des maladies du sang (Broussais) : Marchal G.
- Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) : Castaigne P.
- Cliniques médicales :  
Boucicaut : Milliez P.  
Broussais : Lenègre J.  
Cochin : Justin-Besançon L.  
Cochin : Brouet G.  
Hôtel-Dieu : Bariéty M.  
Lariboisière : S. de Sèze.  
Pitié : Dreyfus G.  
Saint-Antoine : Kourilsky R.
- Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) : Debray C.
- Clinique médicale de propédeutique (Broussais) : L. de Gennes.
- Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) : Derot M.
- Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) : David M.
- Clinique neurologique (Salpêtrière) : Garcin R.
- Cliniques obstétricales :  
Baudelocque : Lagomme M.  
Foch (Suresnes) : Merger R.
- Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) : Varangot J.
- Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) : Renard G.
- Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) : Aubry M.
- Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) : M. Le-long.
- Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) : Marie J.
- Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) : Bernard E.
- Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) : Michaux L.
- Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) : Coste F.
- Clinique stomatologique (Pitié) : Dechaume M.
- Clinique de thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) : Roux M.
- Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) : Lemaire A.
- Clinique toxicologique : Gaultier M.
- Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique : Padovani P.
- Séméiologie médicale : Domart A.
- Séméiologie et clinique chirurgicales : Poilleux F.
- Clinique urologique (Necker) : Couvelaire R.
- Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) : Turpin R.
- b) Professeurs à titre personnel :**  
Médecine : Bour H., Lhermitte F., Pequignot H.

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

- Anatomie : Cabrol C., Couinaud C., Gillot C., Olivier G., pr. s. ch.
- Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars P., pr. s. ch., Abelanet R., Chomette G., Gouygou Ch., m. conf., Nezeloff Ch., Orcel L., Paillas J.
- Anesthésiologie : Kern E., Vourc'h G.
- Bactériologie : pr. s. ch., Christol D., Le Minor L., Tournier P.
- Biochimie médicale : Baulieu E., m. conf., Bourillon R., Cartier P., Dreyfus J.-Cl., Gonnard P., Kruh J., Jérôme H.
- Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : Plas F.
- Carcinologie : Boiron M., Denoix P., Mathe G., Seligmann M.
- Dermato-Syphillographie : Civatte J., Duperrat B.

- Electro-Radiologie : Ledoux-Lebard G.  
Hématologie : Bessis M., Bilski-Pas-  
Histologie : Coujard R., pr. s. ch., Ma-  
quier G., Dausset J., Duhamel G.  
rois M., Racadot J.  
Hydrologie : Besançon F., Cornet A.  
Hygiène : Boyer J., pr. s. ch., Blancher  
G., Mme Corre-Hurst L., Sapin-Ja-  
loustre H.  
Maladies infectieuses : Bastin R., pr. s.  
ch., Dupont V.  
Médecine légale : Fournier E., Gueniot  
M., Hadéngue A.  
Médecine du travail : Albahary C.  
Neuro-chirurgie : Pertuiset B.  
Neurologie : Lapresle J.  
Obstétrique : Granjon A., Hervet E.,  
Le Lorier G., Lévy J., Morin P., Mus-  
set R., Robey M., Seneze J., Sureau  
C., Thoyer-Rozat J.  
Ophtalmologie : Brégeat P., Dubois A.,  
Saraux H.  
Orthopédie : Judet R., Meary R., Pos-  
set M., Ramadier J.  
loux P.  
Oto-rhino-laryngologie : Debain J., Pia-  
Parasitologie : Golvan Y., Lapierre J.  
Pathologie chirurgicale : Barcat J., Bi-  
net J.-P., Cerbonnet G., Chatelin C.,  
L., Dubost Ch., Dubost Cl., Faurel J.,  
Flabeau F., Garbay M., Garnier H.,  
Cl. de Gaudart-d'Allaines, Germain  
A., Lataste J., Loygue J., Mercadier  
M., Natali J., Pellerin D., Perrotin J.,  
Robert H., Thomeret G.  
Pathologie exotique : Schneider J.  
Pathologie expérimentale : Benhamou  
J.-P., Berthaux P., Boivin I., Crosnier  
J., Hartmann L., Lœper J., pr. s. ch.,  
Maurice J., Mikol Cl., Richet G.  
Pathologie médicale : Aussannaire M.,  
Bouvier J., Bouvrain Y., Bricaire H.,  
Brissaud H., Brocard H., Buge A.,  
Catinat J., Chrétien J., Coblentz B.,  
Contamin F., Coury C., Etienne J.-P.,  
Frezal J., Fritel D., Hennequet A.,  
Himbert J., Housset E., Laroche Cl.,  
Lesobre R., Leveque B., Macrez C.,  
Moreau L., Nick J., Roeyr P., Tour-  
neur R., Wolf fromm R.  
Pédiatrie - Puériculture : Lafourcade J.,  
Lepercq G., Mande R., Mozziconacci  
P., Polonovski C., Rossier A., Via-  
latte J.  
Pharmacologie : Boissier J., Lechat P.  
Physiologie : Barres G., Dejours P., pr.  
s. ch., Durand J., Girard, m. conf.,  
Hugelin A., Scherrer J.,  
Physique médicale : Chanteur J., Cou-  
gerot L., m. conf., pr. s. ch., Gremy  
F., m. conf., Milhaud G., Pellerin P.,  
Rouvayrol J.-Cl., Tubiana M., m. conf.  
Pneumo-phtisiologie : Kreis B., Meyer  
A., Renault P.  
Psychiatrie : Pichot P.  
Psychiatrie infantile : Deniker P., Du-  
che D., Flavigny H.  
Rhumatologie : Delbarre F., pr. s. ch.  
Hygiène et médecine préventive : De  
Stomatologie : Cernea P., Mme Chaput  
A., m. c. agr., Grellet M.  
Thérapeutique : Chassagne P., Mar-  
che J.  
Urologie : Auvert J., Moulonguet A.,  
Quenu L.

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

- Anatomie : Debeyre J.  
Clinique chirurgicale : Verne J.-M.  
Clinique médicale : Perrault M., Ram-  
bert P., Thieffry S.  
Clinique obstétricale : J. Grasset, M.  
Mayer.  
Clinique ophtalmologique : Desvignes  
P., Offret G.  
Clinique pédiatrique et puériculture :  
Laplane R.  
Clinique psychiatrique : Baruk H.  
Clinique urologique : Kuss R.

### IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

- Bactériologie ..... Hauduroy P., Pr. s. ch.  
Pathologie chirurgicale ..... Rudler J., Pr. s. ch.

## V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

|                                                       |                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                       | Boltansky E., Launay C.                        |
| Secrétaire général de la Faculté .....                | M. Lena J.                                     |
| Secrétaire principal .....                            | Mlle Chaintreuil G.                            |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque               |                                                |
| Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... | M. le Docteur Hahn A.                          |
| Conservateurs .....                                   | Mlles Dumaitre P., Le Nolr G.,<br>Quiévreux E. |
| Bibliothécaire .....                                  | Mes Contet J., Forget F.,<br>Mlle Laurent H.   |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

*et tout particulièrement à ma mère dont l'insistance et le dévouement m'ont soutenu tout au long de mes études.*

A ma Femme,

*qui a vaillamment et discrètement consenti nombre de sacrifices.*



A mes Beaux-Parents,

*dont la gentillesse et l'appui nous ont toujours soutenu.*

A toute ma Famille,

A tous mes Amis,



A notre Maître, Monsieur le Professeur Marcel LELONG,

Professeur de la Chaire de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture,  
Médecin des Hôpitaux,  
Commandeur de la Légion d'Honneur,  
Membre de l'Académie de Médecine,

*Qui nous a fait le très grand honneur  
d'accepter la présidence de notre thèse,  
nos sentiments respectueux de reconnaissance et d'admiration.*

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé Alfred ROSSIER,

Médecin des Hôpitaux,

*Qui a guidé nos premiers pas en Pédiatrie, et  
dont l'exemple a éveillé notre vocation à la Médecine Infantile,  
notre respectueuse gratitude.*



A notre Maître, Monsieur le Docteur Pierre CANLORBE,

Maître de Conférences, Agrégé,  
Médecin des Hôpitaux,

*Qui nous a fait connaître l'Endocrinologie  
infantile, a dirigé notre travail et dont les  
conseils précieux nous ont toujours été acquis,  
toute notre reconnaissance.*

A tous nos Maîtres,

*nos sentiments de profonde  
gratitude et de respect.*



# INTRODUCTION

L'exploration anté-hypophysaire présente des difficultés considérables, en particulier chez l'enfant. Jusqu'à présent, seule était possible l'appréciation des activités périphériques dépendant de l'anté-hypophyse, la mesure directe de l'activité gonadotrope par le dosage des gonadotropines urinaires (FSH) n'apportant aucun renseignement avant l'âge de la puberté.

Certes, diverses méthodes ont été proposées pour le dosage de l'ACTH, la plus intéressante étant celle de Nelson et Humes (Endocrinology 57-184-1955). Elle consiste dans le dosage de la concentration en 17 hydroxycorticoïdes dans le sang de la veine surrénale de chiens hypophysectomisés, qui reçoivent de l'ACTH.

En fait, ces dosages, minutieux, coûteux, exigeant des équipes particulièrement spécialisées, ne peuvent être utilisés de manière habituelle.

Les seules épreuves praticables couramment jusqu'alors étaient les dosages dans les urines des 17-cétostéroïdes (17-CS), et des 17-hydroxystéroïdes ou des stéroïdes plasmatiques (17-OH).

Les 17 CS sont les métabolites des androgènes. Jusqu'à la puberté, ceux-ci sont fabriqués uniquement par la cortico-surrénale; à partir de la puberté, le tiers environ des 17 CS éliminés sont d'origine testiculaire. Les 17 OH sont les métabolites des glucocorticoïdes (plus précisément du cortisol) hormones métaboliques d'origine exclusivement cortico-surrénalienne.

Les épreuves consistaient après la mesure des taux de base, à pratiquer le test de stimulation de la cortico-surrénale à l'ACTH exogène (administré sous forme de gel d'ACTH-retard) et à noter les accroissements au-dessus du taux de base. L'épreuve de freination étudiait au contraire la chute des métabolites corticaux sous l'influence de substances telles que la dexaméthasone (Décadron, Dectancyl), puissants freinateurs de la production d'ACTH endogène; l'épreuve de freination n'étant pratiquée que si les éliminations de base étaient augmentées.

Aussi, depuis les travaux cliniques initiaux, en 1957, de Chart et coll. l'intérêt s'est-il porté sur le 2-méthyl - 1,2-bis (3 pyridyl)- 1 propanone (Ciba 4885-Métopyrapone ou Métopirone) qui permet une étude dynamique de la fonction corticotrope.

Cette substance, qui paraît agir suivant un mécanisme d'inhibition compétitive au niveau du cortex surrénalien, s'oppose à l'action de la 11- $\beta$ -hydroxylase et empêche la formation des composés  $\beta$ -oxygénés en 11, l'aldostérone et le cortisol. On ne retrouve dans le sang que des composés précurseurs non hydroxylés en 11 : la 11-désoxy-aldosté-

rone (en fait pratiquement non dosable) et le 11-désoxy-cortisol ou 17  $\alpha$ -hydroxy-cortexolone, composé S de Reichstein.

Le composé S n'exerce pas l'action freinatrice physiologique du cortisol sur la production anté-hypophysaire d'hormone corticotrope.

Chez le sujet normal soumis à la métopirone l'anté-hypophyse ainsi « défreinée » sécrète alors des quantités accrues d'ACTH qui agit sur un cortex surrénalien dont la 11- $\beta$ -hydroxylase est inactivée. La réponse est une production accrue de 11-désoxy-cortisol.

Cette augmentation se traduit par une élévation des 17 CS et des 17 OH qui sont dosés globalement par les réactions de pratique courante.

Il est ainsi possible d'apprécier l'activité corticotrope de l'anté-hypophyse.

Comparés aux résultats des autres tests : stimulation de la cortico-surrénale par l'ACTH exogène, inhibition de la cortico-surrénale par la prednisolone ou la dexaméthasone, ceux du test à la métopirone apportent ainsi des renseignements précieux concernant la physiologie et la physio-pathologie de l'axe hypophyso-surrénalien, aident à faire la part des choses et contribuent utilement à la précision du diagnostic.

Au centre d'auxo-endocrinologie de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, le test à la métopirone a été pratiqué : d'une part sur des lots d'enfants normaux classés en groupes d'âge différents; d'autre part, sur un certain nombre d'enfants présentant des affections neuro-endocriniennes diverses.

# HISTORIQUE

C'est en étudiant systématiquement la toxicité de plusieurs douzaines de composés que Nelson et Woodward ont découvert l'action cytotoxique élective pour la cortico-surrénale du DDD : 2,2 bis [parachlorophényl] - 1,1 dichloroethane.

Cette action cytotoxique pour le cortex surrénalien est propre au DDD. Les substances voisines étudiées par Nelson et Woodward en sont dépourvues, en particulier le DDT, insecticide fort répandu, dont la molécule — 2,2 bis [parachlorophényl] - 1,1,1 trichloroéthane — ne diffère de celle du DDD que par la substitution d'un atome de chlore.

Ils ont administré *per os* à 10 chiens, pendant une durée de un à trente-trois mois, des doses de 50 à 200 mg. (le plus souvent 50 ou 80 mg.) par kg et par jour. Un certain nombre d'animaux sont morts au cours de l'expérimentation, les autres ont été sacrifiés et l'examen a été microscopique et macroscopique.

Chez tous, il a été noté un degré important d'atrophie du cortex surrénalien de type cytotoxique. Le cortex était réduit à la moitié, au tiers et pour un cas extrême, au 1/5 de son épaisseur habituelle.

Microscopiquement, il a été constaté un bouleversement profond de la structure cortico-surrénalienne normale : la zone réticulée disparaît complètement, la zone fasciculée présente une altération considérable des aspects cellulaires normaux.

La medulla ne présente aucun changement.

Parmi les autres organes, le foie présentait des lésions à type de dégénérescence graisseuse, les reins contenaient une quantité de graisse plus importante qu'habituellement.

Les auteurs avaient été frappés par la ressemblance de ces lésions avec celles rencontrées dans quelques cas de maladie d'Addison du type idiopathique, tout en se gardant d'émettre une hypothèse quelconque quant à l'étiologie de cette affection.

Cette destruction élective des zones fasciculée et réticulée, alors que la zone glomérulée est respectée conduisent Nichols et Sheehan à pratiquer l'expérience suivante : ils administrent oralement à 7 chiens pendant 5 semaines 50 mg de DDD chaque jour. Deux chiens meurent et leur autopsie confirme l'action connue du DDD : atrophie et disparition des 2/3 internes du cortex surrénalien ne laissant intact que peu de chose en dehors de la zone glomérulée.

De l'alloxane est alors injecté aux cinq chiens survivants à une dose qui détruit presque toutes les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

La phase initiale d'hyperglycémie est brève et de faible amplitude. La phase suivante d'hypoglycémie survient tôt et est inhabituellement sévère. Puis, pendant les jours qui suivirent, ces chiens présentèrent des glycémies à peine plus élevées, si tant est qu'elles le furent, que la normale.

Tout se passe comme si la destruction des zones internes du cortex surrénalien compensait l'hyperglycémie, habituellement provoquée par la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, et la disparition concomitante de l'insuline.

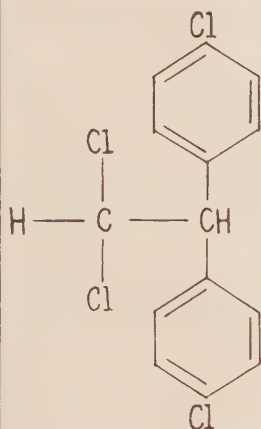
Il est alors pratiqué sur ces cinq chiens un test de surcharge en potassium qui n'entraîne aucune manifestation pathologique, aucune modification de l'équilibre électrolytique.

Les zones internes du cortex surrénalien seraient le siège de l'élaboration des glucocorticoïdes, la zone glomérulée, celle des minéralocorticoïdes.

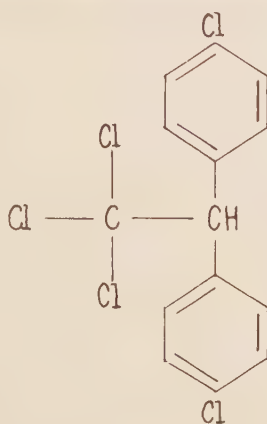
Ces observations et d'autres ont conduit à rechercher des corps analogues au DDD dont les effets seraient plus sélectifs, moins toxiques, et temporaires, permettant une expérimentation clinique humaine.

La première substance utilisée fut l'amphénone B, découverte par J. Allen. Cependant, cette substance se montra trop toxique; elle provoquait des nausées, de la sédation et de plus des effets secondaires sur d'autres appareils endocriniens (dépression thyroïdienne et effet progestatif). Néanmoins, elle a représenté un agent diagnostique intéressant, notamment chez les malades présentant un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.

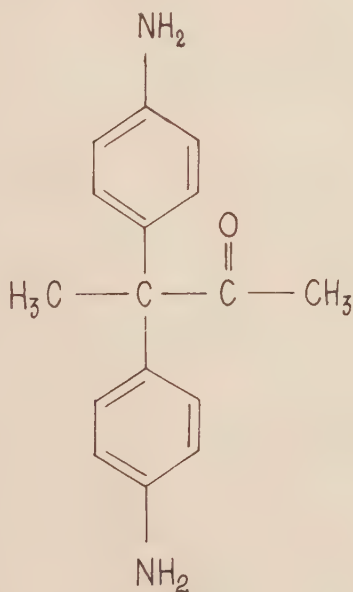
Dans les laboratoires de recherches Ciba de Summit, N.J. (U.S.A.) une série d'analogues de l'amphénone B furent synthétisés et parmi eux fut choisie pour des essais cliniques la préparation Ciba SU-4885 : 2-méthyl-1,2-bis (3-pyridyl)-1-propanone, métopyrapone ou métopirone.



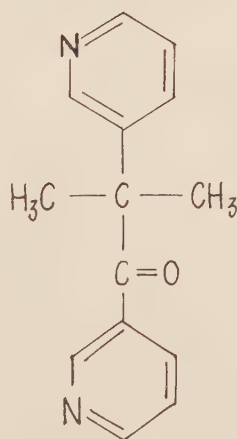
2,2 bis (parachlorophényl)  
1,1 dichloroéthane  
DDD ou TDE



2,2 bis (parachlorophényl)  
1,1,1 trichloroéthane  
ou DDT



$\text{NH}_2$   
Amphénone B



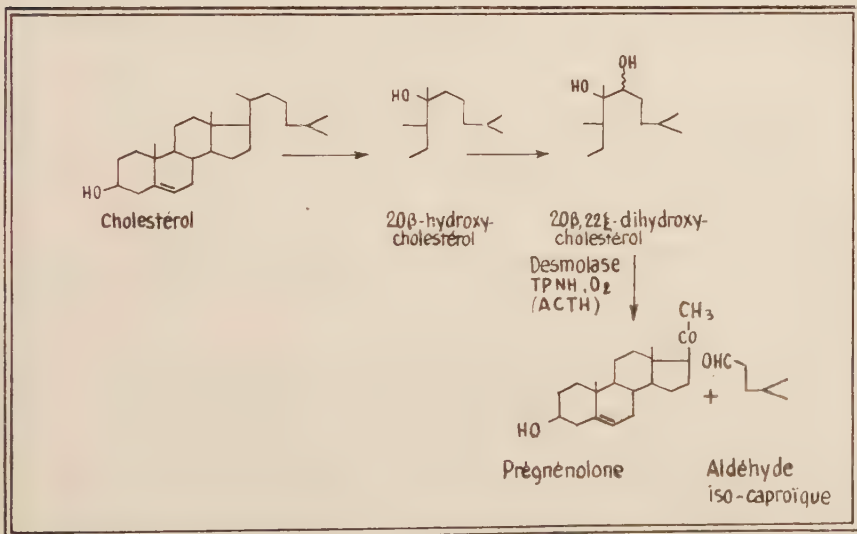
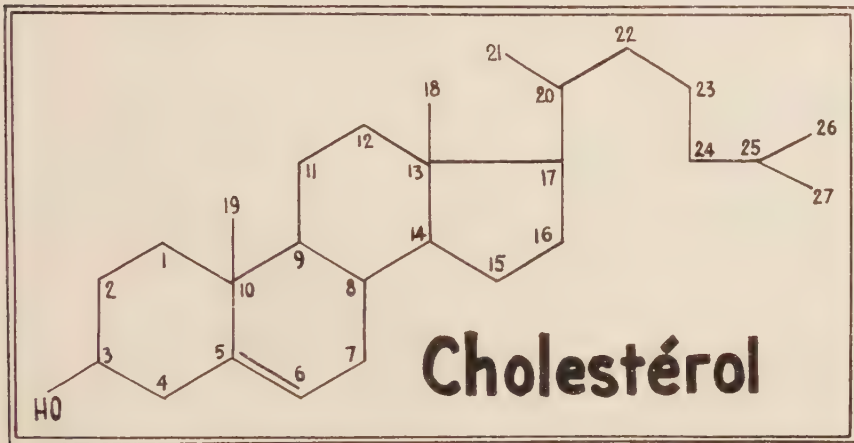
Métopirone  
(Ciba 4885-Su)



# BIOSYNTHÈSE

## Rappel de la biosynthèse des gluco et minéralo-corticoïdes

Le schéma principal de la biosynthèse de toutes les hormones stéroïdes suit au début celui du cholestérol ( $C_{27}$ ) à partir d'acide acétique en présence, en particulier de coenzyme A et de pyrophosphate. Le cholestérol lui-même transformé en pregnénolone ( $C_{21}$ ) par séparation d'aldéhyde iso-caproïque ( $C_6$ ) de la chaîne latérale, sous l'influence d'enzymes hydroxylantes et d'une 20,22 desmolase.



C'est ce passage du cholestérol hydroxylé à la pregnénolone qui de toutes les étapes de la biogénèse de toutes les hormones stéroïdes dépend le plus fortement de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), la concentration en triphosphopyridine-nucléotide (TPNH) étant déterminante pour la vitesse de réaction.

L'ACTH a donc une influence primordiale sur cette étape et de ce fait sur la biosynthèse des glucocorticoïdes, qui eux-mêmes règlent la production d'ACTH par un mécanisme « feed-back ».

Par dégradation et synthèse, l'on connaît la structure de l'ACTH.

a H-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Activité CRF (par synthèse)

30% Activité ACTH (par synthèse)

b -Val-Lys-Val-Tyr-(Pro)-  
20 21 22 23 (24)

100% Activité ACTH (par synthèse) (par dégradation et synthèse)

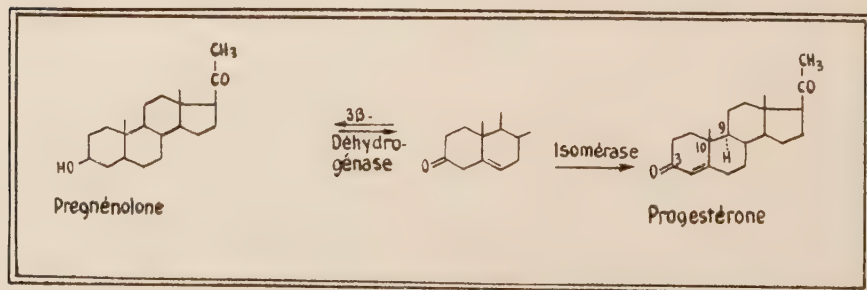
c -Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu(NH<sub>2</sub>)-Leu-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe.OH  
25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39

Il est intéressant de noter que les séquences 1,23, 1,24 suffisent pratiquement pour l'action corticotrope.

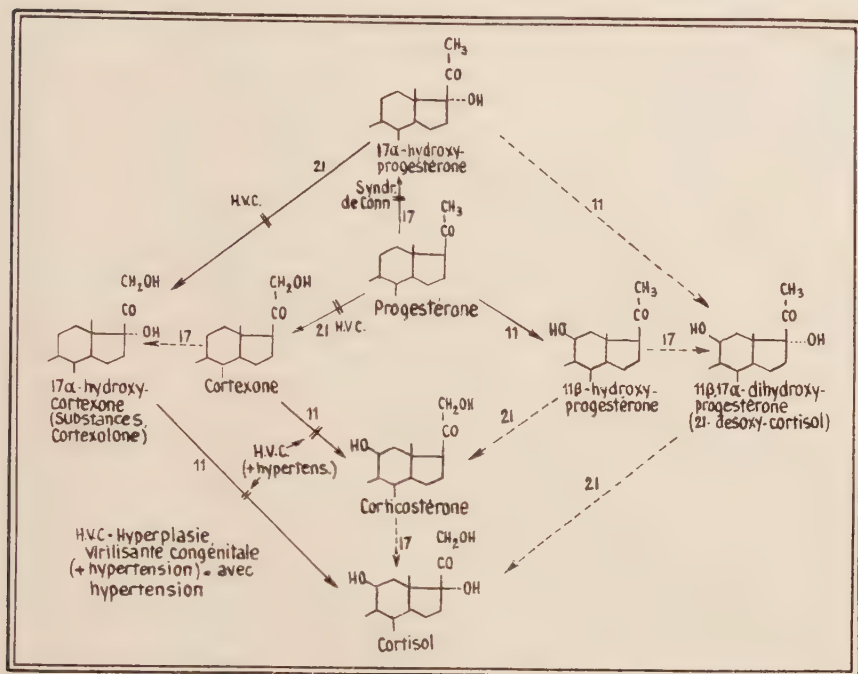
Plus intéressant encore est de noter que des séquences beaucoup plus courtes telles que 1-10 et même 4-10 sont capables, *in vitro*, de libérer de l'ACTH de l'hypophyse; elles possèdent donc une certaine activité du *corticotropin releasing factor* (CRF), facteur de libération de la corticotrophine, hormone de l'hypothalamus, postulé par certains auteurs, et règlent ainsi indirectement la biogénèse des stéroïdes.

Quoi qu'il en soit, le *cholestérol* et la *pregnénolone* représentent ainsi des précurseurs de toutes les hormones stéroïdes, encore qu'il n'est pas du tout prouvé qu'ils soient des intermédiaires obligatoires.

La biogénèse des gluco et minéralo-corticoïdes passe par la *progestérone*.



Sous l'influence d'une 3- $\beta$  déhydrogénase en présence de DPN (diphosphopyridine-nucléotide) comme cofacteur, le carbinol 3- $\beta$  de la pregnénolone est transformé de manière réversible en cétone. Agit alors une  $\Delta^5$ -3-céto isomérase, de manière non réversible, dans la position conjuguée par rapport au groupe cétonique, entraînant la formation de la progestérone.



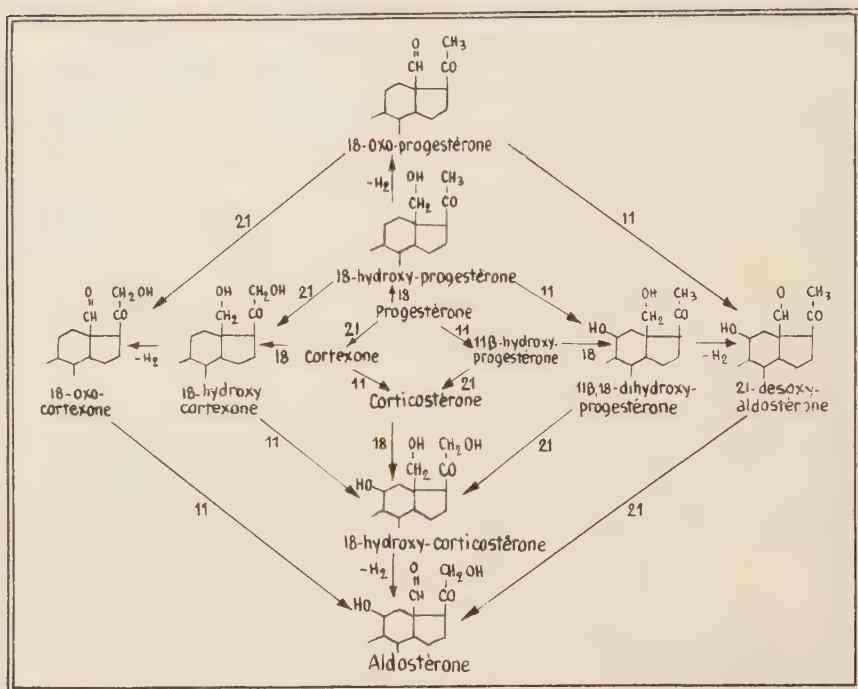
La progestérone aboutit au cortisol par hydroxylations successives en positions 17  $\alpha$ , 21 et 11- $\beta$ .

Plusieurs voies de synthèses sont possibles. Quelles sont celles suivies de préférence ? Les réponses ont été fournies par les travaux d'un grand nombre de chercheurs qui ont travaillé avec les méthodes les plus diverses : la perfusion, l'incubation de coupes, d'homogénats, de composants de cellules et de préparation d'enzymes des surrénales; de plus, durant les dix dernières années, ils ont utilisé presque exclusivement des précurseurs marqués radioactifs.

Aujourd'hui, toutes les transformations indiquées dans la figure ont été plus ou moins prouvées. Sur les chemins de synthèse marqués en plein il n'y a plus de controverse.

La cortexone, la 17 $\alpha$ -hydroxycortexone, la corticostérone et le cortisol sont les hormones principales. Leurs propriétés glucocorticoïdes augmentent dans la succession indiquée, tandis que leurs propriétés minéralocorticoïdes diminuent dans le même ordre.

Nos connaissances concernant la biosynthèse de l'aldostérone présentent encore de grandes lacunes et les recherches se poursuivent bien que nombre de faits aient été établis.



Il est intéressant de noter l'interruption de différentes réactions d'hydroxylation dans certaines maladies.

Dans l'adostéronisme primaire de Conn, il semble que la tumeur surrénalienne présente une déféctuosité de la 17 $\alpha$ -hydroxylation, de telle sorte que la biosynthèse est déviée des glucocorticoïdes vers les minéralocorticoïdes et particulièrement vers l'aldostérone. Dans l'hyperplasie virilisante congénitale, un syndrome surrénogénital, il faut faire la différence entre d'une part la forme compensée et la forme entraînant une perte de sel, d'autre part la forme hypertensive. L'image des premières maladies montre un défaut de la 21-hydroxylation de telle sorte que la progestérone et la 17 $\alpha$ -hydroxy-progestérone s'accumulent dans les surrénales, et de grandes quantités de leurs métabolites, le pregnanediol et le pregnane-3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ -triol sont éliminés par les urines. Dans la forme hypertensive, le système de la 11 $\beta$  hydroxylase est déféctueux, ce qui conduit au blocage au stade de la cortexone et de la 17-hydroxycortexone avec une élimination accrue de ses dérivés tétrahydrogénés.

Une virilisation est commune à toutes ces formes, provoquée par la déviation de la biosynthèse vers les hormones androgènes, augmentée encore par la surproduction d'ACTH dont la formation n'est plus freinée par le cortisol.

Toutes les hydroxylases, et en particulier la 11- $\beta$ -hydroxylase, spécifique des surrénales de l'homme et des animaux, semblent être des systèmes d'enzymes combinées, qui sans exception utilisent de l'oxygène moléculaire, du TPNH et, en partie, d'autres cofacteurs.

La corrélation des différentes zones de la glande surrénale avec les enzymes particulières et ainsi avec la production hormonale a été étudiée d'une manière approfondie. Les zones les plus profondes, réticulaire et particulièrement fasciculaire, contiennent de la 17 $\alpha$ -hydroxylase dans leurs microsomes, et de ce fait produisent du cortisol, tandis que seule la zone la plus éloignée du centre et se trouvant directement sous la capsule, la zone glomérulée, contient de la 18-oxygénase et est capable de former l'aldostérone. Les autres enzymes, particulièrement la 11- $\beta$ -hydroxylase des mitochondries et la 21-hydroxylase des microsomes, semblent être réparties dans toute l'écorce de telle sorte que la corticostérone est produite partout, mais cependant en plus grande quantité totale dans la grande zone fasciculaire.

La régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes dépend de l'ACTH dont la production est elle-même sous l'influence d'un mécanisme « feed back » négatif dirigé par le cortisol. Dernièrement, un freinage supplémentaire direct de l'action stimulante de l'ACTH sur la biogénèse des stéroïdes surrénaliens par la corticostérone a été démontré par F.-G. Peron et al.

Pour la régulation de la sécrétion de l'aldostérone les conceptions ont beaucoup changé ces tout derniers temps. Selon les conceptions prévalant jusqu'ici, les facteurs hémodynamiques agiraient par des récepteurs sensibles aux variations de pression et de volume, situés dans l'oreillette droite, provoquant dans l'épiphyse (glande pinéale) et la partie postérieure du diencephale le déversement d'une substance considérée comme l'agent spécifique de la régulation de la sécrétion de l'aldostérone, la glomérulostimuline. Dernièrement, on a cependant constaté que l'agent stimulant ne pouvait pas se former dans le névraxe ou l'hypophyse et notamment pas dans l'encéphale, puisqu'une saignée provoque une augmentation de la sécrétion d'aldostérone même chez des animaux décapités. Comme d'autre part, chez l'homme, des doses d'angiotensine III déclenchent régulièrement une forte hypersécrétion d'aldostérone, on en a déduit l'existence d'un facteur rénal contrôlant la sécrétion. Cette hormone stimulante semblerait être la rénine ou une substance analogue.



# LE TEST A LA MÉTOPIRONE (CIBA 4885-Su)

## pour la détermination de la réserve hypophyso-surrénale

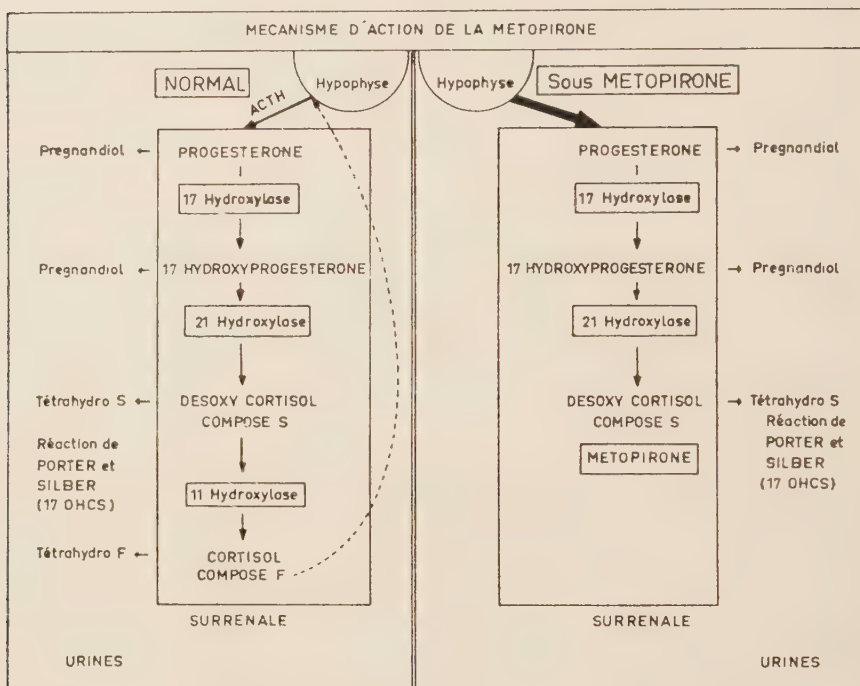
La préparation CIBA 4885-Su (Métopirone); ou méthyl-2 dipyridyl (3')-1-2 oxo-1 propane, a été synthétisée par Bence et Allen au cours de la recherche d'une substance capable, comme l'amphénone B, d'inhiber la biosynthèse des stéroïdes surrénaux sans entraîner les mêmes effets secondaires. Chart et coll. ayant trouvé que la Métopirone entraînait une forte diminution de l'excrétion de cortisol, ce groupe de chercheurs entreprit des essais de toxicité aiguë et chronique qui mirent en évidence l'absence d'effets toxiques graves de la Métopirone.

Le Service d'Endocrinologie de l'Université Vanderbilt s'efforça de rechercher dans quelle mesure la Métopirone pourrait être utilisée chez l'homme comme inhibiteur de la cortico-surrénale. On s'efforça tout d'abord de rechercher si la sécrétion de cortisol était inhibée par la Métopirone. On administra de petites doses de Métopirone à des sujets qui avaient subi l'ablation d'un rein et d'une surrénale. Avant et après l'administration de Métopirone, on évalua la sécrétion de cortisol de la surrénale gauche. Chez les quatre sujets examinés, la sécrétion de cortisol s'effondra brutalement immédiatement après l'administration de Métopirone.

Pour étudier l'inhibition de la sécrétion de cortisol, on entreprit une nouvelle série d'essais avec emploi plus prolongé de Métopirone. Au lieu de la chute de cortisol attendue, on trouva paradoxalement une nette élévation des 17-hydroxy-corticostéroïdes du plasma et de l'urine; ce qui devrait normalement signifier un accroissement de la sécrétion de cortisol. On remarqua alors que, chez un sujet qui reçoit de la Métopirone, il ne se produit pas la chute des éosinophiles du sang circulant, normale en cas d'élévation nette de la sécrétion de cortisol.

On sait que chez les sujets présentant une hyperplasie surrénale congénitale avec virilisme et hypertension, les 17 hydroxy-corticostéroïdes du plasma et de l'urine (Porter et Silber) sont toujours élevés sans que soient trouvés des signes d'excédent de cortisol. Eberlein et Bongiovanni montrèrent que dans ce cas les 17-hydroxy corticostéroïdes sont constitués de substances S (11-désoxycortisol) et de son métabolite, la substance tétrahydro-S. Ces chercheurs ne mirent pas seulement en évidence la présence d'une quantité anormale des divers 11-désoxycorticostéroïdes dans l'urine de ces sujets, mais ils parvinrent également à démontrer l'absence de stéroïdes oxydés en 11 rencontrés habituellement. On a pu interpréter ce fait comme une altération congénitale de la 11- $\beta$ -hydroxylation chez ces sujets, entraînant un déficit en cortisol. Le déficit en cortisol entraîne alors une élévation « compensatrice » de la sécrétion de l'ACTH qui, de son côté, entraîne une hyper-sécrétion des 11-désoxycorticostéroïdes tels que la substance S et la

11-désoxycorticostérone (DOC). On émit alors l'hypothèse que la Métopirone agirait comme inhibiteur chimique de la 11- $\beta$ -hydroxylation.



1. — Les 17-hydroxycorticostéroïdes dont l'accroissement est constaté dans le plasma et dans l'urine consistent en substance S et en substance Tétrahydro-S : Par l'emploi de méthodes standard physico-chimiques (réaction de Porter et Silber, réduction par le bleu de tétrazolium, fluorescence de l'acide sulfurique, absorption ultra-violet, séparation par différentes méthodes chromatographiques avant et après acétylation, spectrographie infra-rouge), il a été possible de démontrer sans qu'il subsiste le moindre doute que les taux élevés de 17-hydroxycorticostéroïdes dans le plasma et dans l'urine après Métopirone sont dus à la présence de substance S et de substance Tétrahydro-S.

2. — Durant le traitement par la Métopirone, il peut apparaître également des 11-désoxystéroïdes d'une autre sorte dans le plasma et dans l'urine : Avec les méthodes mentionnées ci-dessus, il a été possible chez les sujets traités par la Métopirone de mettre en évidence dans le plasma des concentrations en 11-désoxycorticostérone (DOC) de plus de 4  $\gamma$ /100 ml et la présence de « tétrahydro-DOC » dans l'urine en quantité supérieure à 4 mg/24 heures. En même temps, mais de façon indépendante, les essais de Jenkins et coll., montrèrent que chez le chien la Métopirone entraînait une chute du cortisol et de la corticostérone ainsi qu'une nette élévation de la substance S et de la désoxycorticostérone dans le sang veineux surrénal. Ces chercheurs en conclu-

rent que la Métopirone entraînait une inhibition relativement sélective de la 11- $\beta$ -hydroxylation.

3. — *A titre de réponse à une inhibition de la sécrétion de cortisol, survient une élévation compensatrice de la sécrétion d'ACTH* : Le taux d'ACTH dans le plasma a été mesuré avant un traitement par la Métopirone et 24 heures après le début, chez des sujets normaux. Avant le traitement, le taux d'ACTH était à peine mesurable. Après le traitement, d'une durée de 24 heures, le taux d'ACTH du plasma était élevé et facilement mesurable.

4. — *L'élévation des corticostéroïdes du plasma et de l'urine durant le traitement par la Métopirone peut être empêchée par l'administration simultanée d'un stéroïde inhibiteur de l'ACTH* : Pour éliminer la possibilité que la Métopirone entraîne une action stimulante directe de l'ACTH, on pratiqua divers essais dans lesquels le cortisol ou un dérivé synthétique du cortisol était donné en même temps que la Métopirone. Dans de telles conditions, il fut possible d'empêcher l'élévation des corticostéroïdes qui survient normalement lors de l'emploi de la Métopirone.

5. — *Lorsqu'il n'existe pas une inhibition totale de la 11- $\beta$ -hydroxylation, l'organisme s'efforce de restaurer une sécrétion normale de cortisol. Il survient en même temps une surexcrétion de 11-désoxystéroïdes* : Chez un individu à glandes endocrines normales, on observe constamment que la réponse initiale à la Métopirone consiste en une diminution de la sécrétion de cortisol et de corticostérone. Par la suite, on peut retrouver en l'espace de 1 à 2 heures de la Substance S dans le plasma périphérique. Ultérieurement, les taux totaux de 17-hydroxycorticostéroïdes dans le plasma et dans l'urine ont tendance à augmenter. A la fin d'un traitement de 24 heures, on trouve des taux mesurables d'ACTH dans le plasma et, à ce moment, les taux de cortisol sont sensiblement normaux et les taux de Substance S extraordinairement élevés.

6. — *La Métopirone inhibe in vitro la 11- $\beta$ -hydroxylation* : G.M. Tomkins (National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Bethesda, U.S.A.) a entrepris des études sur la 11 $\beta$ -hydroxylation avec un extrait enzymatique en partie purifié obtenu à partir de tranches de tissus cortico-surrénaux; il peut démontrer que la Métopirone à faible concentration (environ  $2,5 \times 10^{-6}$  de solution molaire) diminuait la 11- $\beta$ -hydroxylation de substrats tels que la désoxycorticostérone. L'activité de la 21-hydroxylase ne put pas être supprimée de même par l'emploi de concentrations s'élevant jusqu'à  $1 \times 10^{-3}$  de solution molaire. La spécificité de la Métopirone dans cette série d'essais *in vitro* fut nettement différente de celle qui avait été observée avec l'Amphénone B. Après les travaux de Tomkins, on peut affirmer que la Métopirone se conduit *in vitro* comme un inhibiteur par compétition de l'hydroxylation en 11 des stéroïdes. C'est à des conclusions analogues que sont parvenus Roche et al. en France qui soulèvent de plus la possibilité d'une inhibition de la 18-hydroxylation contribuant à la disparition de l'aldostérone.

## Emploi Clinique

Tous les résultats expérimentaux obtenus s'accordent à considérer la Métopirone comme substance inhibitrice relativement spécifique de la 11- $\beta$ -hydroxylation surrénale. Cette inhibition de la 11- $\beta$ -hydroxylase entraîne une perturbation dans la sécrétion de cortisol. Etant donné que le cortisol est l'hormone la plus importante de la surrénale humaine pour la régulation de l'ACTH, la chute de la sécrétion de cortisol entraîne une augmentation d'ACTH. Les cortico-surrénales sont stimulées dans leur sécrétion par la teneur élevée en ACTH du sang et tentent de ramener à nouveau le taux de cortisol à des chiffres normaux. Ainsi, la surrénale traitée par la Métopirone sécrète des quantités extraordinairement élevées de 11-désoxycorticostéroïdes.

Etant donné que l'élévation des corticostéroïdes totaux qui survient à la suite d'un traitement par la Métopirone est due à une élévation de la sécrétion d'ACTH de l'hypophyse, il semble possible d'utiliser ce moyen pour tester dans les conditions les plus variées la réserve hypophysaire. On sait qu'en cas de stress un individu normal sécrète des quantités d'ACTH beaucoup plus élevées que dans une situation normale en dehors du stress. D'un autre côté, on peut envisager qu'un sujet puisse présenter dans les conditions courantes une sécrétion d'ACTH normale mais que sa capacité fonctionnelle ne suffise pas pour une sécrétion d'ACTH supplémentaire en cas de surcharge. Chez de tels sujets, on peut parler d'une « limitation de la réserve hypophysaire ».

1. — Les sujets qui possèdent une réserve hypophysaire normale et réagissant au test standard à la Métopirone par une nette élévation des 17-hydroxycorticoides. Ces sujets réagissent également de façon normale au test standard à l'ACTH.

2. — Les sujets possédant une réserve hypophysaire limitée, qui ne répondent à la Métopirone que par une élévation très faible ou aucune élévation des 17-hydroxycorticoides de l'urine. Etant donné que ces sujets présentent une réaction normale au test standard à l'ACTH, leur absence de réponse à la Métopirone ne peut pas être attribuée à une absence de possibilités réactionnelle de la cortico-surrénale. La réponse pathologique de ces sujets doit, par contre, être attribuée à une affection en relation avec le mécanisme de sécrétion de l'ACTH répondant au déficit en cortisol induit par la Métopirone.

3. — Les sujets qui présentent un hypopituitarisme manifeste et un taux initial faible de 17-hydroxycorticoides, et par conséquent ne sont pas en mesure de réagir normalement à la Métopirone et à l'ACTH exogènes. De tels sujets, par contre, présentent presque toujours également d'autres symptômes d'insuffisances de l'anté-hypophyse décelables par l'examen clinique et les examens de laboratoire. Il est naturellement sans signification de pratiquer un test à la Métopirone chez des sujets qui ne sont pas en mesure de répondre par une réaction surrénale à la stimulation par l'ACTH exogène. Quand la cortico-surrénale, par suite d'une affection surrénale primitive, est gravement atteinte, on ne peut évaluer avec les méthodes décrites ci-dessus la valeur de l'hypophyse.

# MÉTHODES

L'épreuve a été réalisée par l'administration « per os » de Métopirone à la dose de 1,50 g/24 heures chez les enfants de moins de 2 ans, et de 3 g/24 heures, à partir de l'âge de 2 ans.

La dose administrée, répartie en 6 prises espacées de 4 heures, a été bien tolérée.

Les urines ont été recueillies pendant trois périodes de 24 heures : la veille, le jour et le lendemain de l'administration de Métopirone.

Sur chaque échantillon a été pratiqué le dosage de la créatinine et les dosages hormonaux suivants :

- dosage des chromogènes de Porter et Silber, ou 17,21-dihydroxy, 20-cétostéroïdes que nous désignerons par l'abréviation 17OH,
- dosage des 17-cétostéroïdes, désignés par l'abréviation 17CS,
- sur un certain nombre d'échantillons a été en outre pratiquée l'analyse chromatographique sur papier de corticostéroïdes urinaires.

Dans la plus grande partie des cas, les enfants étudiés ont subi, d'autre part, plus d'une semaine avant ou après l'épreuve à la Métopirone, une épreuve à l'ACTH-retard selon le mode habituel : l'ACTH-retard est administré en 1 injection intra-musculaire profonde à la dose de 40 unités chez les enfants de moins de 2 ans et de 80 unités, à partir de cet âge. Les urines sont recueillies la veille et le jour de l'épreuve et les mêmes dosages des 17OH et des 17CS sont pratiqués sur chaque échantillon, et, en outre, dans quelques cas, a été effectuée la chromatographie sur papier.



# RÉSULTATS CHEZ VINGT-SIX ENFANTS NORMAUX

La tableau 1 rassemble les résultats obtenus chez 26 enfants normaux, de la naissance à 15 ans 1/2, les résultats étant exprimés d'une part en valeur absolue, en mg/24 heures — il n'a été retenu que l'augmentation moyenne des stéroïdes de la 24<sup>e</sup> à la 48<sup>e</sup> heure après l'administration de Métopirone, toujours plus importante que l'augmentation moyenne pendant les 24 premières heures; d'autre part, rapportées à la surface corporelle.

L'augmentation moyenne des 17OH en valeur absolue qui est de + 3,33 mg/24 h. pour le groupe de 0 à 2 ans, croît régulièrement pour atteindre + 5,75 mg/24 h. entre 2 et 8 ans; + 6,83 mg/24 h. chez les enfants de 8 à 13 ans sans signes de puberté, et + 7,47 mg/24 h. chez les enfants en cours de développement pubertaire, de 11 à 15 ans 1/2, c'est-à-dire une valeur sensiblement analogue, qu'il existe ou non des signes de puberté. Comme on le notera (chiffres entre parenthèse), la dispersion des résultats est assez grande, mais, ainsi que nous le verrons plus loin, les résultats pathologiques se situent le plus souvent en deçà, plus rarement au delà de cette zone de variation.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Bierich chez quatre enfants normaux, par contre ils diffèrent de ceux de Steiker qui, avec des doses de Métopirone identiques, n'obtient, chez 10 enfants normaux de 4 à 13 ans, qu'une élévation moyenne de 3,2 mg/24 h. des 17OH urinaires.

La chromatographie, pratiquée chez 6 de ces enfants normaux, a montré que 78 % à 81 % des corticostéroïdes urinaires sont représentés par la Tétrahydro-17-hydroxycortexone (Tétrahydro S), tandis que l'ensemble Tétrahydrocortisol (Tétrahydro F) et Tétrahydro-cortisone (Tétrahydro E) n'excède pas 10 à 20 %.

L'augmentation des 17 CS après Métopirone est de faible amplitude, parfois nulle entre 0 et 2 ans; elle atteint en moyenne 1 mg/24 h. après 2 ans et ceci jusqu'à l'apparition des signes de puberté où elle est alors de 2,10 mg/24 h.

Il est intéressant de voir si, en les rapportant à la surface corporelle, les résultats se groupent de façon plus homogène; en fait, il n'en est rien, et ce mode d'expression n'apporte aucune information complémentaire, non plus d'ailleurs que l'expression en pourcentage. Ces constatations rejoignent celles de plusieurs auteurs, en particulier Godzhier, qui estiment que les résultats d'un test de stimulation doivent être notés en augmentation en valeur absolue par rapport aux taux de base.

Cependant, l'étude comparative, en fonction de l'âge, des résultats en valeur absolue et par rapport à la surface corporelle permet quelques remarques intéressantes (tableau 1 et figure). En ce qui concerne les 17OH, les deux courbes (figure) présentent une pente inverse : l'augmentation en valeur absolue des 17OH ( $\Delta$  17OH mg/24 h.) croît régulièrement avec l'âge, comme les éliminations de base, tandis que, rap-

| TABLEAU I - RESULTATS DU TEST A LA METOPIRONE CHEZ 26 ENFANTS NORMAUX - |                     |                                                          |                                                                    |                                                                                    |                                                          |                                                                    |                                                                                    |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| AGE<br>(en années)                                                      | NOMBRE<br>de<br>CAS | 17 OHCS                                                  |                                                                    |                                                                                    | 17 CS                                                    |                                                                    |                                                                                    |  |  |
|                                                                         |                     | 24 h.-<br>AVANT<br>Métopirone<br>(mg / 24 h)<br>moyennes | 24ème à 48ème h.<br>APRES<br>Métopirone<br>(mg / 24 h)<br>moyennes | AUGMENTATION<br>$\frac{\Delta 17 \text{ OHCS}}{\text{mg/24h}}$<br>S m <sup>2</sup> | 24 h.-<br>AVANT<br>Métopirone<br>(mg / 24 h)<br>moyennes | 24ème à 48ème h.<br>APRES<br>Métopirone<br>(mg / 24 h)<br>moyennes | AUGMENTATION<br>$\frac{\Delta 17 \text{ OHCS}}{\text{mg/24h}}$<br>S m <sup>2</sup> |  |  |
| 0 à 2                                                                   | 3                   | 1,06                                                     | 4,4                                                                | + 3,33<br>(+ 1,4 à + 7) (333 à 1384)                                               | 0,36                                                     | 0,66                                                               | + 0,30<br>(+ 0 à + 0,5) (0 à 0,96)                                                 |  |  |
| > 2 à 8                                                                 | 6                   | 1,18                                                     | 6,93                                                               | + 5,75<br>(+ 2 à + 12) (5 à 19,6)                                                  | 0,43                                                     | 1,36                                                               | + 0,93<br>(+ 0,3 à + 3) (0,8 à 1,07)                                               |  |  |
| 8 à 13<br>sans signes<br>de puberté                                     | 10                  | 2,68                                                     | 9,48                                                               | + 6,83<br>(+ 4 à + 13) (120 à 92)                                                  | 1,99                                                     | 3,08                                                               | + 1,09<br>(+ 0,3 à + 3,5) (0,25 à 3,12)                                            |  |  |
| 11 à 15 1/2<br>avec signes<br>de puberté                                | 7                   | 4,3                                                      | 11,77                                                              | + 7,47<br>(+ 4 à + 11) (272 à 881)                                                 | 4,57                                                     | 6,67                                                               | + 2,10<br>(+ 1,3 à + 3,6) (0,81 à 3,24)                                            |  |  |

portée à la surface corporelle, elle atteint son maximum (8,9) chez les enfants de 2 à 8 ans et baisse ensuite à 6,32 après 8 ans et à 5,41 chez les enfants pubères.

En d'autres termes, l'activité métabolique de la cortico-surrénale n'est pas influencée par la poussée de croissance de la période pubertaire.

A l'inverse, l'activité androgénique de la cortico-surrénale est influencée par la puberté comme en témoigne le parallélisme des deux

### TEST A LA METOPIRONE

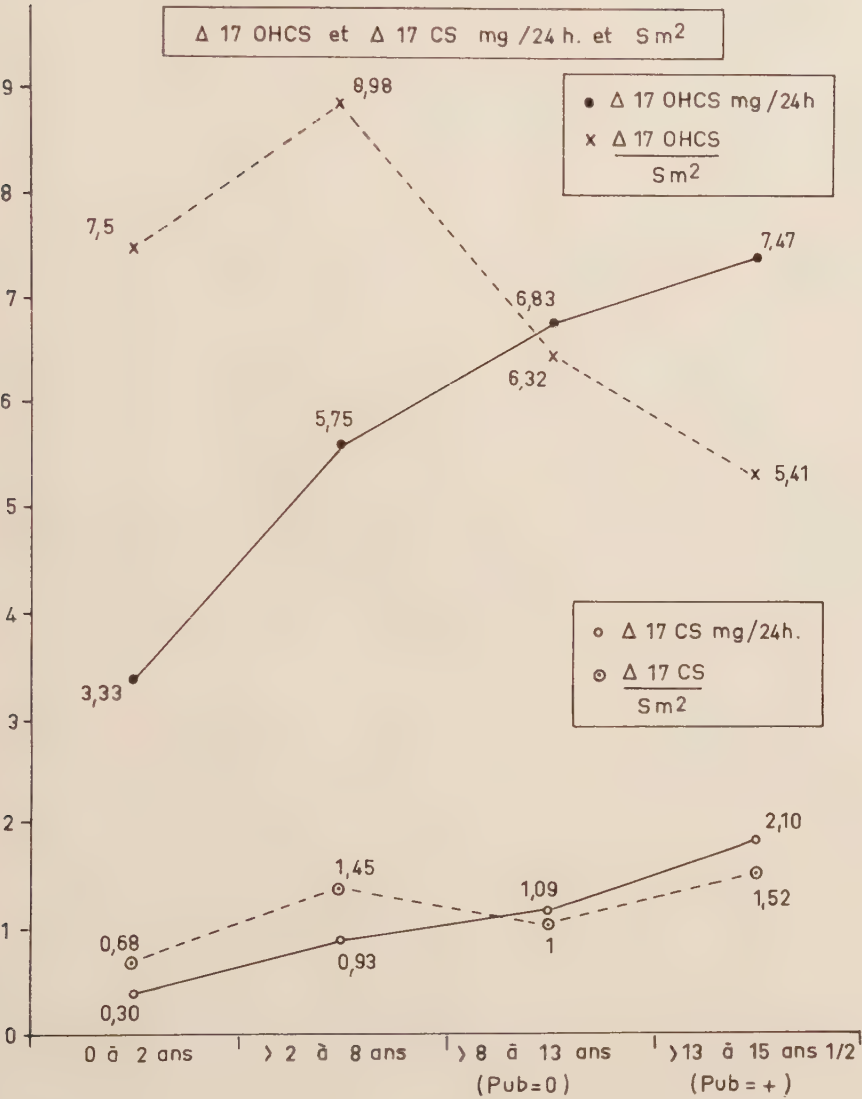


TABLEAU . II — RESULTATS DU TEST A LA METOPIRONE CHEZ 26 ENFANTS NORMAUX  
( Comparaison avec le test à l'ACTH — Retard . )

| AGE<br>EN<br>ANNÉES                      | NOMBRE<br>DE<br>CAS | Augmentation moyenne<br>des 17 OHCS<br>urinaires ( mg/24 h . ) |                                                                                                                               | Augmentation moyenne<br>des 17 CS<br>urinaires ( mg/24 h ) |                                                                                                                            |
|------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |                     | 24 à 48 è heure<br>après<br>METOPIRONE<br>( voie buccale )     | 8 à 32 ème heure<br>après<br>ACTH_Retard<br>( voie intra - muscul . )                                                         | 24 à 48 è heure<br>après<br>METOPIRONE<br>( voie buccale ) | 8 à 32 ème heure<br>après<br>ACTH_Retard<br>( voie intra - muscul . )                                                      |
| 0 à 2                                    | 3                   | + 3,3<br>( 1,50 gr. Métopirone )                               | + 5<br>( 40 U. d'ACTH )<br>$\frac{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{METOPIRONE}} = 1,5$    | + 0,30<br>( 1,50 gr. Métopirone )                          | + 0,60<br>( 40 U. d'ACTH )<br>$\frac{\Delta 17 \text{ CS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ CS} - \text{METOPIRONE}} = 0,20$ |
| > 2 à 8                                  | 6                   | + 5,75<br>( 3 gr. Métopirone )                                 | + 16,8<br>( 80 U. d'ACTH )<br>$\frac{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{METOPIRONE}} = 2,9$ | + 0,93<br>( 3 gr. Métopirone )                             | + 1,9<br>( 80 U. d'ACTH )<br>$\frac{\Delta 17 \text{ CS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ CS} - \text{METOPIRONE}} = 2,04$  |
| 8 à 13<br>sans signes<br>de puberté      | 1                   | + 6,83                                                         | + 24,8<br>$\frac{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{METOPIRONE}} = 3,63$                    | + 1,09                                                     | + 5,7<br>$\frac{\Delta 17 \text{ CS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ CS} - \text{METOPIRONE}} = 5,22$                      |
| 11 à 15 1/2<br>avec signes<br>de puberté | 7                   | + 7,47                                                         | + 28<br>$\frac{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ OHCS} - \text{METOPIRONE}} = 3,74$                      | + 2,1                                                      | + 8,8<br>$\frac{\Delta 17 \text{ CS} - \text{ACTH}}{\Delta 17 \text{ CS} - \text{METOPIRONE}} = 4,19$                      |

tracés ( $\Delta$  17CS mg/24 h. et  $\Delta$  17CS/Sm<sup>2</sup>). Ces constatations sont en accord avec ce qui a été trouvé précédemment dans le service, après stimulation surrénale par l'ACTH-retard.

Le tableau 2 permet de comparer la réponse cortico-surrénale à la Métopirone et à l'ACTH-retard. Pour les 17OH, la réponse à l'ACTH-retard de 0 à 2 ans est 1,5 fois plus forte; au-dessus de 2 ans et jusqu'à la puberté environ 3 fois supérieure à la réponse à la Métopirone (rapport de 2,9 à 3,7).

Pour les 17CS, la réponse à l'ACTH de 0 à 8 ans est sensiblement le double de celle à la Métopirone, tandis qu'après 8 ans elle est 4 à 5 fois plus forte.

L'épreuve à l'ACTH exogène (ACTH-retard) met donc en évidence beaucoup plus nettement que l'épreuve à l'ACTH endogène (Métopirone) la puberté surrénalienne.

Au point de vue pratique, le rapport d'augmentation des stéroïdes ( $\Delta$  ACTH/ $\Delta$  Métopirone) est utile pour apprécier la signification des épreuves de stimulation.



# RÉSULTATS DANS SOIXANTE CAS DE NANISME

(taille inférieure à — 15 % par rapport à la moyenne pour l'âge)

## ET DE RETARD DE CROISSANCE

(taille comprise entre — 7 % et — 15 % ★)

La réserve hypophysaire en hormone corticotrope apparaît :

- *augmentée* dans 2 cas, soit 3,33 %
- *normale* dans 40 cas, soit 66,66 %
- *diminuée* dans 10 cas, soit 16,66 %
- *nulle* dans 8 cas, soit 13,33 %

Parmi les réponses nulles, certaines ont trait à des insuffisances hypophysaires cliniquement et biologiquement patentés, telle l'observation n° 32 :

**De BRO... Véronique.**

Enfant vue pour la première fois dans le service en février 1958, alors qu'elle est âgée de 7 ans et demie, pour **retard statural**.

### 1. Antécédents :

On retrouve dans ses antécédents l'existence d'un ictère néonatal apparu dès le premier jour et qui a duré jusqu'au deuxième mois. Le poids de l'enfant à trois mois était inférieur à celui de sa naissance.

A l'âge de 4 ans, stomatite aphteuse qui nécessite une trachéotomie.

Sur le plan psychique : développement tout à fait normal.

### 2. Tailles antérieures :

Il semble d'après la mère, que la taille de l'enfant a été sensiblement normale jusqu'à l'âge de quatre ans et que la vitesse de croissance s'est ralentie alors, l'enfant ne prenait que 2 cm. par an (au lieu de 6 à 7 normalement).

- à 11 mois : — 1,5 %
- à 5 ans 8 mois : — 14 %
- à 7 ans 7 mois : — 15 %

Taille des parents normale :

— père : 1,80 m.

— mère : non précisée (mais normale).

Quatre autres enfants sont également de taille normale.

---

★ — La *taille* est exprimée en % en plus ou en moins par rapport à la moyenne pour l'âge.

— Le *poids* est exprimée en % en plus ou en moins par rapport à la moyenne pour la *taille*.

### 3. Examen en 1958 :

Alors que l'enfant est âgée de 7 ans 7 mois, on se trouve devant une enfant bien proportionnée, harmonieuse, mais mesurant 1,03 m. soit — 15 %  
pesant 15 kg soit — 7 %

L'examen clinique étant par ailleurs strictement normal.

Age statural : 4 ans 1/2.

Age osseux : compris entre 5 et 6 ans.

Age dentaire : retard net, environ 5 ans.

Age mental : normal, niveau 8 ans - QI : 105 %.

Aussi, en 1958, la conclusion est :

**retard de croissance confinant au nanisme dont l'aspect d'ensemble est harmonieux et fait penser à un retard constitutionnel.**

Les premières recherches étiologiques notent :

— l'accentuation du retard statural ;

— le bilan urinaire est normal :

urée : 0,50 g/l ;

U.I.V. : normale

de même que la clearance de l'urée et le culot urinaire.

— L'appareil digestif s'avère également normal sur le plan clinique.

— Appareil cardio-vasculaire : normal.

— Appareil respiratoire : normal.

Au point de vue endocrinien :

— Epreuve à l'iode radioactif :

Avant TSH

5 % à la 4<sup>e</sup> heure

23 % à la 7<sup>e</sup> heure

Fixation donc normale.

Après TSH

24 % à la 4<sup>e</sup> heure

23 % à la 7<sup>e</sup> heure

— Epreuve à l'ACTH exogène :

Taux de base

17 CS

0,4

17 OH

0,3

Après ACTH

2,9

6,3

Augmentation

+ 2,5

+ 6

Taux de base faibles.

Augmentation normale eu égard aux taux de base.

— Développement intellectuel :

Intelligence tout à fait normale, performances en rapport avec l'âge chronologique.

EEG pratiqué en 1961 : normal.

Radio du crâne : normale.

### 4. En 1962 :

Enfant âgée de 12 ans 1/2 — 1,165 m. soit 22 % ; 20 kg soit : 0 %.

Le ralentissement de la vitesse de croissance a été suivi dans le service :

Divers essais thérapeutiques : 8-1-59 : 8 ans 6 mois 1,07 m. — 16 %  
16,400 kg. — 2 %

Trithyrone (2 c)

puis extrait thyroïdien  
(0,10 g) pendant 2 mois

12-3-59 : 8 ans 8 mois

1,07 m. — 16 %

15,300 kg — 11 %

Dérivés œstrogéniques en juin 59.

sept 59 : 9 ans 2 mois

1,09 m. — 16 %

17,200 kg — 9 %

27-2-60 : 9 ans 7 mois

1,09 m. — 17 %

3-3-60 :

1,09 m. — 18 %

Gynoestryl en 60.

23-6-60 : 10 ans

1,10 m. — 19 %

17,400 kg — 4 %

12-1-61 : 10 ans 1/2

1,12 m. — 18 %

18,600 kg — 1 %

## 5. Actuellement (janvier 1963) :

Age statural 6 ans 1/2

Age dentaire 8 ans 1/2

Age osseux 8 ans

Donc ralentissement de la vitesse de croissance puisque le retard statural était de — 15 % en février 1958, à l'âge de 7 ans 8 mois et est de — 22 % à l'âge de 12 ans 1/2.

### Exploration des métabolismes glucidiques (décembre 1962) :

Epreuve d'hyperglycémie provoquée : normale.

Epreuve d'hypoglycémie à l'insuline montre l'absence de remontée de la glycémie à la troisième heure.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée au fructose : normale.

Epreuve d'hyperglycémie au galactose : la courbe en glucose est plate ;  
la courbe des sucres réducteurs  
est douteuse car il y a 1,32 g à  
la deuxième heure.

Le dosage de la calciurie montre que celle-ci est dans l'ensemble faible.

Cholestérol : 2,30 g/l.

Electrophorèse : discrète élévation des alpha-2 et des gamma-globulines.

Protides/Lipides : 77/8,50 g/l.

Chromatographie des acides aminés : normale.

### Bilan endocrinien :

Thyroïdien : Test à l'iode fait en 1958 :

P.B.I. de décembre 62 : 4 γ % : Exploration thyroïdienne normale.

### Surrénalien :

Le test à l'ACTH standard (1958) montre une élimination de base faible des 17 CS et des 17 OH, mais une réponse normale par rapport aux chiffres de base.

Le deuxième test à l'ACTH fait en 1962 donne les mêmes résultats.

Le test à la Métopirone à trois reprises, donne une réponse nulle.

Le dosage des N.E.F.A. (non esterified fat acids) ou acides gras libres : partent d'un chiffre inférieur au chiffre habituel, augmentent certes légèrement, mais de moins de 1 mEq, c'est-à-dire une **réponse faible**.

## CONCLUSION :

1. Le ralentissement de la vitesse de croissance avec nanisme harmonieux.

2. Le Test à la Métopirone qui donne une réponse nulle

3. Le dosage des N.E.F.A.

4. L'épreuve d'hypoglycémie insulinique  
sont en faveur d'une INSUFFISANCE HYPOPHYSIAIRE. C'est pourquoi il est décidé d'entreprendre le traitement par l'hormone somatotrope humaine.

Il en est de même, en particulier, pour les observations nos 1, 3, 37.

Dans les cas incertains, il est souvent utile de renouveler l'épreuve, comme le montre l'observation n° 16 :

**LEM... Philippe** - Né le 5-8-54 — Retard statural (— 14 %)   
et pondéral (— 22 %)

Enfant adressé dans le service pour retard staturo-pondéral semblant exister depuis la naissance et pouvant être en grande partie expliqué par des conditions de vie tout à fait mauvaises (enfant toujours placé, mère décédée d'alcoolisme).

En outre, instabilité caractérielle et Q.I. aux environs de 70 %, mais ceci aussi pouvant être expliqué par les conditions de vie.

Au cours de son hospitalisation, tout le bilan d'étude d'un nanisme est fait systématiquement.

Seul point anormal : l'épreuve d'hyperglycémie après charge en galactose, confirmée par une deuxième épreuve montrant toujours un résultat à la limite inférieure de la normale. Une étude du métabolisme cellulaire du galactose marqué est en cours.

Le premier test à la métopirone semblant indiquer une réponse nulle (17 OH augmentés de 0,7 mg) et évoquer une insuffisance hypophysaire, surprenante étant donné le contexte clinique, il est décidé d'en pratiquer un second qui montre une réponse faible, certes, mais normale (17 OH à + 2,4 mg), et, partant, de ne pas retenir l'hypothèse d'hypopituitarisme.

Les cas traduisant une fonction corticotrope normale représentent les 2/3 de l'ensemble. Ils correspondent cependant à des nanismes parfois considérables, comme dans l'observation n° 31. Cependant, au terme d'un bilan soigneux, il n'est pas possible de se prononcer, ainsi l'observation n° 26 :

### ZEN... Chérif

Nanisme : — 18 %.

Enfant de 11 ans 1/2.

Vient consulter pour « anorexie ».

En fait : 1,165 m. (— 18 %) et 20 kg (— 1 %).

Traces de fistulisation d'abcès du Scarpa droit ayant progressivement atteint les territoires lymphatiques crural, abdominal, puis crural gauche. Tuberculose ? Notion d'un frère et d'une sœur morts en Algérie d'on ne sait quelle affection.

Examen cardio-pulmonaire : normal. Absence de signes fonctionnels et de signes généraux.

L'enfant est hospitalisé. On apprend que les abcès ont duré de août 1957 à août 1961 et qu'ils ont cédé à un traitement consistant en I.N.H. : 3 compr. par jour — dihydrostreptomycine : 0,50 g par jour — B.P.A.S., et qui a été suivi trois mois.

Cuti : +

Patch : +

Culot urinaire : normal.

V.S. : 26 — 55 — 110.

Age osseux : 7 ans.

Age dentaire : 8 ans.

N.G.-F.S. : normale.

Glycémie, calcémie, phosphorémie, phosphatasémie, cholestérolémie, protidémie, lipidémie, urée sanguine : normales.

Electrophorèse : petite augmentation des  $\alpha$ -2.

Epreuve de surcharge calcique (perfusion calcique) : normale.

P.B.I. : 8  $\gamma$  % (normal).

Hyperglycémie provoquée : normale.

Isonogramme : normal.

P.S.P. : normale.

Chromatographie de l'aminoacidurie : normale.

Triiodothyronine marquée in vitro (fixation sur les hématies du sujet) : 16,32 % : normale.

Courbe de fixation de l'iode  $^{131}\text{I}$  : élevée (corps thyroïde avide d'iode), taux non modifiés par le thiocyanate.

Q.I. : difficile à préciser (difficultés de langue, l'enfant connaît très mal le français) : égal ou supérieur à 9 ans.

Tests à l'ACTH et à la Métopirone : normaux.

CONCLUSION : pas d'étiologie retrouvée.

Très intéressantes également, sont les observations 50 et 53, sujets présentant tous deux un retard de croissance de — 15 % et dont les réponses à la Métopirone dépassent la limite supérieure de la normale.

#### CHA... Alain — Observation n° 50.

Garçon vu pour la première fois dans le service à l'âge de 14 ans.

Taille : 1,31 m. (— 16 %)

Poids : 37,500 kg (+ 37 %)

#### Antécédents :

P.N. : 3,170 kg. En fait, assez peu de renseignements : conditions familiales déplorables.

Famille de petite taille : mère : 1,45 m. — père : 1,60 m. — sœur (âgée de 18 ans) : 1,55 m.

Taille de l'enfant suivant l'âge :

|              |          |
|--------------|----------|
| 3 semaines : | 50,5 cm. |
| 6 mois :     | 60 cm.   |
| 2 ans 1/2 :  | 74 cm.   |
| 3 ans :      | 80 cm.   |
| 5 ans 1/2 :  | 95 cm.   |
| 12 ans 1/2 : | 125 cm.  |

Débilité mentale notée dès l'âge de 10 ans.

Gros foie noté à 11 ans.

#### A l'examen :

Nanisme harmonieux. Faciès poupin ; peau fine mais souple et de température normale ; cheveux normaux, fins ; dents d'aspect normal. Il n'existe pas de cubitus valgus ni de pterygium coli ; mains courtes, majeur dépassant à peine les autres doigts.

#### DISCUSSION :

On peut éliminer une origine viscérale : examen clinique négatif, trophicité bonne.

Il ne s'agit pas d'un nanisme osseux.

#### On peut discuter :

● Une maladie métabolique, bien qu'il n'y ait aucun signe digestif ou oculaire, à cause du gros foie signalé à 11 ans, forme fruste.

● Une étiologie endocrinienne, insuffisance thyroïdienne, bien qu'il n'en existe aucun signe, hormis le nanisme ; insuffisance hypophysaire en faveur de laquelle plaident les petits signes cutanés, les cheveux, les mains, l'aspect un peu poupin, l'infantilisme.

● Une origine génétique ou constitutionnelle : famille de petite taille.

#### BILAN BIOLOGIQUE :

|                                 |           |                      |                       |
|---------------------------------|-----------|----------------------|-----------------------|
| Cholestérol :                   | 1,85 g/l  | Calcium :            | 90 mg/l               |
| Protides :                      | 81,50 g/l | PO <sub>4</sub> :    | 42 mg/l               |
| Lipides :                       | 5,75 g/l  | Ph. alc. :           | 11,4 unités Bodansky. |
| Glycémie :                      | 1,10 g/l  | Ionogramme sanguin : | normal.               |
| Age osseux : 10-11 ans.         |           | F.O. :               | normaux.              |
| Ex. cardio-vasculaire : normal. |           | Sexe chromatinien :  | en faveur du          |
| Culot urinaire : normal.        |           | sexe M.              |                       |

Electrophorèse : normale.

Calciurie : 80 mg/24 h — Albuminurie : 0 — Glycosurie : 0.

P.S.P. : 25 % en 15 mn — 40 % en 75 mn.

Van Slyke (clearance standard) : normal.

Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.

Iode protidique (P.B.I.) : 6,25 γ %.

Test de fixation de l'<sup>132</sup>I : normal.  
 F.S.H. : positif à 6 Unités souris.  
 Test à l'ACTH : réponse faible.  
 Test à la Métopirone : réponse non seulement normale, mais **forte**  
 des 17OH contrastant avec la réponse faible à l'ACTH.

**CONCLUSION** : La négativité des investigations complémentaires laisse à penser qu'une origine constitutionnelle doit être retenue pour expliquer le nanisme.

#### BEN... Fabienne — Observation n° 53.

L'enfant est vue pour la première fois dans le service à 13 ans 1/2.

Taille : 1,32 m. (— 15 %) ;

Poids : 40 kg (+ 44 %).

Père : 1,69 m.

Mère : 1,57 m.

Deux sœurs de taille normale pour l'âge.

R.A.S. chez les grands-parents.

**Antécédents personnels** : Grossesse et accouchement normaux — Régime alimentaire à peu près normal — Aucune carence ne peut être retrouvée — Développement psycho-moteur normal — Aucun antécédent pathologique notable.

A la naissance, la mère remarque que, pour un poids normal, 3,150 kg, la taille, bien qu'elle n'ait pas été mesurée, était petite. La croissance ensuite a été lente, lenteur plus ou moins mise sur le compte d'une anorexie qui a duré jusqu'à 7-8 ans.

L'enfant a reçu de nombreuses thérapeutiques, en particulier : hormone somatotrope, gonadotrophines Roussel, méthyltestotérone.

A l'examen, on est frappé par l'aspect trapu, la brièveté des membres, un aspect court et large des mains et des pieds — qui ont toujours été plats — un faciès un peu arrondi, l'implantation basse des cheveux au niveau du front et de la nuque, une pilosité marquée des jambes, des avant-bras. Il n'existe cependant pas de cubitus valgus, pas d'hypertélorisme.

Le reste de l'examen clinique est normal, en particulier au point de vue du développement pubertaire.

L'examen chimique des urines s'est révélé normal, ainsi que d'autres explorations :

- Ionogramme sanguin : normal.
- Urée sanguine : 0,35 g/l.
- Culot urinaire : légère infection à bacille, Gram —.
- Epreuve de dilution-concentration : normale.
- Clearance standard : normale.
- P.S.P. : normale.
- U.I.V. : normale.
- Glycémie isolée : 1,15 g/l.
- Hyperglycémie provoquée : taux de base à 0,57 g/l, un peu bas, flèche à 1,73 g/l à 30 mn, retour au taux de base à la troisième heure.
- Amino-acidurie : normale.
- Calciurie : normale.
- Calcium, phosphore, phosphatases alcalines sanguins : normaux.
- Age osseux : 15 ans.
- Age dentaire compris entre 13 et 15 ans.
- Sexe chromatinien : féminin.
- Iode protidique : 8 γ %.
- Fixation d'<sup>131</sup>I et scintillographie : normales ; aucune action du thiocyanate de K.
- Test à l'ACTH : réponse normale des 17 CS, faible des 17 OH.

— Test à la Métopirone : réponse normale pour les 17 CS ; très forte pour les 17 OH.

**CONCLUSION** : Fonction surrénalo-adrénocorticotrope normale, aucun argument en faveur d'une origine hypophysaire à l'affection ; aucune étiologie retrouvée.

Dans les cas de panhypopituitarisme manifeste, l'explication coule de source ; elle peut encore satisfaire pour les sujets présentant une réponse diminuée.

L'interprétation est plus délicate pour les cas donnant lieu à une réponse normale et pour lesquels l'enquête approfondie ne retrouve pas d'étiologie.

Sans doute faut-il voir là une dissociation des différentes fonctions hypophysaires, avec atteinte de la fonction somatotrope, tandis que la fonction corticotrope demeurerait intacte.

Les mécanismes de régulation de la fonction somatotrope restent très mystérieux. Dans deux observations (nos 50 et 53), la réponse est augmentée pour un retard de croissance de — 15 %. S'agit-il là aussi d'une dissociation ou bien pourrait-on évoquer un mécanisme analogue à celui signalé par Van Wyk et coll. qui ont observé quatre cas de myxœdème acquis de l'enfance avec galactorrhée et métrorragies ?

L'insuffisance thyroïdienne primitive entraînait une accentuation marquée de la fonction thyroéotrope, laquelle « entraînait », par une sorte de « chevauchement » (overlap), une hypersécrétion d'autres hormones hypophysaires, en particulier de la gonadotrophine et de l'hormone lutéotrope.

Il serait possible d'imaginer, dans ces observations 50 et 53, que l'organe-cible répondant de manière insuffisante, il s'ensuive une activité accrue de la fonction somatotrope et, par entraînement, de la fonction corticotrope, tandis que la fonction thyroéotrope resterait normale, puisqu'il n'existe pas de signes d'hyperthyroïdie.

Quoi qu'il en soit, il reste qu'il s'agit là d'hypothèses pures, puisque nous ne possédons pas de moyens d'études directs des différentes fonctions hypophysaires.

| N° NOM      | Age     | Diagnostic   | 1 7 C S     |            |             | 1 7 O H    |        |       |
|-------------|---------|--------------|-------------|------------|-------------|------------|--------|-------|
|             |         |              | A. C. T. H. | METOPIRONE | A. C. T. H. | METOPIRONE |        |       |
|             |         |              | avant       | après      | augm.       | avant      | après  | augm. |
| 1 BRE. V.   | 13 m    | Turner -11%  | 0,2         | 0,4        | +0,2        | 0,1        | 0,1    | 0     |
| 2 LAN. P.   | 13 m    | Nanisme      | traces      | 0,2        | +0,2        | 0,4        | 0,3    | -0,1  |
| 3 COL. F.   | 16 m    | Turner -9%   | 0,3         | 0,7        | +0,4        | 0,4        | 2      | +1,6  |
| 4 GIR. M.   | 6 a     | Nanisme      | 0,5         | 1,1        | +0,6        | 0,2        | 0,7    | +0,5  |
| 5 LEP. M.   | 5a 5m   | Retard       |             |            |             | 1,4        | 0,4    | -1    |
| 6 MAF. F.   | 5a 2m   | Retard       | 0,6         | 1          | +0,4        | 0,7        | 0,5    | -0,2  |
| 7 BRA. M    | 5a 8m   | Nanisme -15% | 0,5         | 1,2        | +0,7        | traces     | traces | 0     |
| 8 COL. G.   | 5a 1/2  | Nanisme -16% | traces      | 1,5        | +1,5        | 0,2        | 0,5    | +0,3  |
| 9 MOR. M.   | 5a 1/2  | Nanisme      | traces      | 0,4        | +0,4        | 0,4        | 0,35   | -0,05 |
| 10 MAG. C.  | 6a 1/2  | Retard       | 0,20        | 0,70       | +0,50       | 0,7        | 1,8    | +0,9  |
| 11 MAK. S.  | 6a 1/2  | Nanisme      | 0,3         | 1          | +0,7        | 0,5        | 0,6    | +0,1  |
| 12 AKH. A.  | 6 a     | Nanisme -21% |             |            |             | 0,2        | 1,5    | +1,3  |
| 13 MOR. G.  | 8 a     | Retard       | 0,5         | 1,1        | +0,6        | 0,4        | 0,6    | +0,2  |
| 14 POC. O.  | 7a 1/2  | Nanisme      |             |            |             | 0,6        | 3      | +2,4  |
| 15 PAR. E.  | 7 a     | Retard       |             |            |             | 0,8        | 1,3    | +0,5  |
| 16 LEM. P.  | 7a 1/2  | Retard -14%  | 1           | 0,7        | -0,3        | 1,3        | 1      | -0,3  |
|             |         |              | 0,5         | 1,5        | +1          | 0,8        | 1,5    | +0,7  |
| 17 PER. J.  | 7 a     | Nanisme -19% |             |            |             | 0,1        | 0,4    | +0,3  |
| 18 RUB. J.  | 8 a     | Nanisme -16% |             |            |             | 0,6        | 1      | +0,4  |
| 19 FRE. P.  | 8 a     | Retard       |             |            |             | 1          | 1,5    | +0,5  |
| 20 GOC. J.  | 8 a     | Nanisme -20% | 0,9         | 2,5        | +1,6        | 0,4        | 1      | +0,6  |
| 21 MAR. O.  | 8 a     |              |             |            |             | 1          | 1,6    | +0,6  |
| 22 GUI. Y.  | 8 a     | Retard       | 2,5         | 6          | +3,5        | 0,02       | 0,4    | +0,38 |
| 23 MAL. S.  | 10a 9m  | Retard       | 0,8         | 1,7        | +0,9        | 0,8        | 0,7    | -0,1  |
| 24 LAP. G.  | 10a 2m  | Retard       |             |            |             | 1          | 1,5    | +0,5  |
| 25 CHI. M.  | 10a 1m  | Retard       |             |            |             | 0,8        | 1      | +0,2  |
|             |         |              | 1           | 2,5        | +1,5        | 0,8        | 3      | +2,2  |
| 26 ZEN. C.  | 10a 1/2 | Nanisme -18% |             |            |             | 1          | 1,5    | +0,5  |
| 27 LE P. S. | 10 a    | Nanisme      | 2           | 8,8        | +6,8        | 2,2        | 4,3    | +2,1  |
| 28 LE B. S. | 12 a    | Retard -13%  | 3           | 10         | +7          | 3          | 3      | 0     |
| 29 BEN. Z.  | 11 a    | Retard       |             |            |             | 2,1        | 4      | +1,9  |

|    |            |          |                       |     |      |       |      |       |         |      |       |         |
|----|------------|----------|-----------------------|-----|------|-------|------|-------|---------|------|-------|---------|
| 30 | DUB. C.    | 11 a     | Retard                | 1,3 | 4    | + 2,7 | 1, 2 | 15, 4 | + 14, 2 | 1, 5 | 6, 9  | + 5, 4  |
| 31 | LAG. A.    | 12 a     | Nanisme - 34%         | 2,5 | 3,8  | + 1,3 | 0,3  | 6, 3  | + 6     | 1,6  | 8     | + 6, 4  |
| 32 | de BRO. V. | 11 a     | Nanisme - 15% ↘ - 22% | 0,2 | 0,3  | + 0,1 | 0,5  |       |         | 0,3  | 0,9   | + 0,6   |
|    |            | 12 a     |                       | 0,3 | 0,8  | + 0,5 |      |       |         | 0,7  | 1, 4  | + 0,7   |
|    |            | 12 a 1/2 |                       | 0,9 | 1,8  | + 0,9 | 0,5  | 6, 5  | + 6     | 0,5  | 1, 2  | + 0,7   |
| 33 | ATT. A.    | 11 a     | Nanisme - 19%         | 0,4 | 2    | + 1,6 | 3,1  | 22,1  | + 19    | 2,9  | 9,1   | + 7,2   |
| 34 | KUB. F.    | 12 a 7m  | Nanisme               | 0,9 | 2,1  | + 1,2 |      |       |         | 4,5  | 10,3  | + 5,8   |
| 35 | POU. C.    | 12 a     | Nanisme - 16%         | 1,5 | 1,9  | + 0,4 |      |       |         | 1,6  | 6     | + 4, 4  |
| 36 | MEU. W.    | 12 a 4m  | Retard - 8%           | 3,5 | 5,5  | + 2   | 2,5  | 23, 7 | + 21, 2 | 3,5  | 9, 7  | + 6, 2  |
| 37 | GAD. F.    | 12 a 1/2 | Crânio-pharyng.       | 0,2 | 1    | + 0,8 | 1    | 11, 9 | + 10, 9 | 1,5  | 2, 6  | + 1, 1  |
| 38 | LEG. M.    | 12 a     | Retard                | 2,5 | 3    | + 0,5 |      |       |         | 3,1  | 4, 6  | + 1, 5  |
| 39 | MEN. P.    | 12 a     | Retard                | 1,6 | 2, 2 | + 0,6 |      |       |         | 1,9  | 1, 9  | 0       |
| 40 | ROS. P.    | 14 a     | Retard                | 2,4 | 6    | + 3,6 |      |       |         | 3,8  | 10, 6 | + 6, 8  |
| 41 | REN. J-C.  | 14 a     | Retard                | 0,6 | 0,7  | + 0,1 | 0,5  | 5     | + 4, 5  | 0,8  | 2, 4  | + 1, 6  |
| 42 | BOI. M-C.  | 13 a 5m  | Retard - 15%          | 2   | 4,5  | + 2,5 |      |       |         | 2,6  | 8, 3  | + 5, 7  |
| 43 | FIN. B.    | 13 a 1/2 | Retard - 14%          | 3,5 | 4    | + 0,5 |      |       |         | 1,9  | 8, 4  | + 6, 5  |
| 44 | ZAI. A.    | 13 a 1/2 | Retard - 10%          | 1,5 | 3,3  | + 1,8 |      |       |         | 1,5  | 9     | + 7, 5  |
| 45 | KRI. N.    | 13 a     | Retard - 7%           | 4   | 6, 5 | + 2,5 |      |       |         | 3    | 9, 2  | + 6, 2  |
| 46 | ACK. J.    | 13 a     | Retard - 7%           | 1   | 1,6  | + 0,6 |      |       |         | 2,3  | 8, 5  | + 6, 2  |
| 47 | DUT. B.    | 14 a 1/2 | Retard                | 1,7 | 4,5  | + 2,8 |      |       |         | 1,2  | 7, 5  | + 6, 3  |
| 48 | BEA. C.    | 14 a 1/2 | Retard - 7%           | 2,5 | 4,5  | + 2   |      |       |         | 2,8  | 10, 2 | + 7, 4  |
| 49 | VEL. A.    | 14 a     | Retard - 11%          | 4   | 5    | + 1   | 4,5  | 40, 5 | + 36    | 3    | 9, 3  | + 6, 3  |
| 50 | CHA. A.    | 14 a     | Nanisme - 15%         | 1,4 | 3    | + 1,6 | 6,1  | 9, 9  | + 3, 8  | 6,5  | 28    | + 21, 5 |
| 51 | COL. J-C.  | 14 a 1/2 | Retard - 10%          | 0,7 | 1,1  | + 0,4 | 3,3  | 31, 5 | + 28, 2 | 1,6  | 5     | + 4, 3  |
| 52 | MER. B.    | 14 a     | Retard - 11%          | 2,2 | 5    | + 2,8 |      |       |         | 2,4  | 7, 2  | + 4, 8  |
| 53 | BEN. F.    | 14 a     | Nanisme - 15%         | 5   | 10,5 | + 5,5 | 4,5  | 16    | + 11, 5 | 3    | 18, 3 | + 15, 3 |
| 54 | CHA. J.    | 15 a     | Retard                | 3,4 | 7    | + 3,6 |      |       |         | 3,8  | 9, 7  | + 5, 9  |
| 55 | BIH. M.    | 15 a     | Nanisme               | 0,7 | 0,6  | - 0,1 | 0,4  | 12, 7 | + 12, 3 | 1,4  | 1,5   | + 0,1   |
| 56 | DEM. Y.    | 15 a 4m  | Nanisme - 19%         | 0,5 | 0,8  | + 0,3 |      |       |         | 0,5  | 0,5   | 0       |
| 57 | DAR. J.    | 15 a     | Retard - 8,5%         | 2,5 | 1,5  | - 1   |      |       |         | 3,7  | 11, 2 | + 7, 5  |
| 58 | PIN. C.    | 16 a 1/2 | Retard - 14%          | 0,6 | 1,5  | + 0,9 |      |       |         | 4,2  | 7, 7  | + 3, 5  |
| 59 | ROU. J.    | 16 a     | Nanisme - 15%         | 2   | 3,5  | + 1,5 | 2,8  | 21, 6 | + 18, 8 | 2,8  | 10, 4 | + 7, 6  |
| 60 | MUN. A.    | 18 a     | Retard                | 3,5 | 5    | + 1,5 | 3,7  | 11, 5 | + 7, 8  | 4    | 7, 7  | + 3, 7  |

I : résultat nul; D : diminué; N : normal; A : augmenté



# RÉSULTATS DANS SEPT CAS DE MYXOEDÈME

L'épreuve à la métopirone a été pratiquée dans sept cas de myxoédème.

La plupart des réponses montrent une réserve hypophysaire normale, avec des augmentations des 17 OH comprises entre 2.9 et 9,7 mg/24 h.

Dans aucun de ces sept cas ne s'est révélée une réserve nulle ou insuffisante.

Par contre, dans deux cas, cette augmentation est intense : + 11,5 et + 17,9 mg/24 h. Ces deux cas font penser au mécanisme d'entraînement signalé par Van Wyk et coll. et évoqué plus haut. L'insuffisance thyroïdienne entraîne un taux d'hormone circulante anormalement bas; d'où une réponse de l'hypophyse sous forme d'hypersécrétion d'hormone thyroïdienne. Dans les cas cités par Van Wyk, cette hypersécrétion s'accompagnait de phénomènes traduisant une hypersécrétion concomitante d'autres stimulines hypophysaires : menstruations précoces prenant parfois l'allure d'hémorragies dramatiques, poussées mammaires avec développement glandulaire et production de colostrum. Leur étude biologique a montré des gonado et lutéostimulines élevées et des réponses exagérées à la métopirone. Tous ces phénomènes disparaissant avec l'institution du traitement substitutif par l'extrait thyroïdien ou la triiodothyronine.

Sans présenter une telle richesse séméiologique, nos deux cas présentaient néanmoins des faits se rapprochant de ceux décrits par ces auteurs.

## CHO... Patrick.

Il s'agit, chez ce garçon myxoédémateux de près de 14 ans, de l'association :

1° d'un myxoédème dont le diagnostic a été fait dès l'âge de 7 mois (Pr. Julien Marie) mais irrégulièrement et insuffisamment traité depuis lors, comme en témoignent, lorsque nous le voyons pour la première fois à 13 ans 1/2, la pâleur, la sécheresse de la peau, malgré une croissance staturale et osseuse normale.

En outre, retard mental profond avec Q.I. = 62 %.

Pour lever toute hésitation, et aucune exploration biologique n'ayant été faite, on arrête le traitement en septembre 1960 (13 ans 1/2).

Les explorations biologiques donneront les résultats suivants :

- Fixation d'<sup>131</sup>I nulle (2 %), traitement arrêté depuis 42 jours.
- Iode protidique faible (2 γ et 1,75 γ %).
- Cholestérol augmenté (4 g %<sub>100</sub>).

2° d'une avance pubertaire : verge de type adolescent-adulte, surtout testicules très volumineux, dépassant le maximum de l'échelle et le volume adulte habituel, pilosité pubienne cependant peu fournie (1-2) ;

Contrastant avec cet aspect clinique un **chiffre prépubertaire de 17 CS** (2,5 mg), l'absence de réponse testiculaire à la stimulation par la gonadostimuline pour la folliculine, mais une réponse pour les 17 CS.

FSH à chiffre pubertaire (entre 3 et 30 U.S.).

Selle turcique élargie à la radio du crâne.

## PLUSIEURS PROBLEMES :

### 1° Rapports de l'insuffisance thyroïdienne et des signes pubertaires excessifs pour l'âge.

Ce cas paraît à rapprocher des **pubertés précoces** accompagnant certains myxoedèmes non ou insuffisamment traités, avec élargissement de la selle turcique (noter en particulier que dans les cas rapportés chez le garçon existait également une dissociation entre le volume verge-testicules et la pauvreté ou l'absence de pilosité pubienne). L'explication proposée est celle d'un entraînement de la sécrétion de gonado-stimuline (et d'ACTH) par l'hypersecrétion de TSH non freinée puisque le traitement thyroïdien est absent ou insuffisant, la régression, au moins partielle, des signes pubertaires étant obtenue par le traitement thyroïdien (la ligne brune abdominale observée chez notre malade pourrait-elle être expliquée par une hyperstimulinémie ?).

### Examens à faire :

Sexe chromatinien : normal.

Nouveau dosage d'iode protidique : 2,15 γ %.

Fixation in vitro de triiodothyronine marquée.

Radio correcte selle turcique : la selle est élargie, profonde ; il n'y a pas de calcifications.

Test TSH.

F.O. et champ visuel : papilles un peu blanches, surtout à l'O.G. sans que l'on puisse parler d'atrophie optique — champ visuel périphérique au doigt semble normal.

Dosage de vérification de la FSH.

### 2° Contraste entre volume testiculaire et chiffre relativement faible des 17 CS augmentant peu après gonadostimuline : biopsie testiculaire bilatérale, car la dissociation précédente fait penser à une hyperplasie non fonctionnelle du testicule (fibrose ?).

#### Biopsie testiculaire : hypertrophie testiculaire bilatérale.

Tubes glandulaires très bien différenciés.

Présence d'une spermatogénèse active avec spermatozoïdes bien formés.

Les cellules de Leydig sont peu différenciées.

Il n'y a pas de sclérose du tissu interstitiel.

On remarque la longueur inusitée des doigts et des orteils (presque acromégale). On se demande si cet aspect acromégaloïde ne traduit pas un adénome hypophysaire.

Deux tests à la Métopirone sont pratiqués, sous traitement, et un mois 1/2 après arrêt de traitement. L'augmentation un peu plus forte en l'absence de traitement n'est pas significative, et ces deux épreuves peuvent donc être considérées comme normales.

Il n'existe donc effectivement aucun signe d'hyperpituitarisme tel qu'il a été évoqué à un moment.

De fait, de nouveaux clichés du crâne, effectués près d'un an après les précédents paraissent normaux.

| N° | NOM             | Age    | I 7 C S                             |     |       | I 7 O H                             |     |       |        |      |        |     |      |        |
|----|-----------------|--------|-------------------------------------|-----|-------|-------------------------------------|-----|-------|--------|------|--------|-----|------|--------|
|    |                 |        | A. C. T. H. METOPIRONE              |     |       | A. C. T. H. METOPIRONE              |     |       |        |      |        |     |      |        |
|    |                 |        | avant après augm. avant après augm. |     |       | avant après augm. avant après augm. |     |       |        |      |        |     |      |        |
| 1  | GER. G.         | 16 a   | 1                                   | 3   | + 2   |                                     | 1.8 | 19.7  | + 17.9 |      |        |     |      |        |
| 2  | BOU. M-T.       | 9 a    | 1.2                                 | 8.5 | + 7.3 | 2.5                                 | 2.8 | + 0.3 | 1.8    | 30   | +28.2  | 1.7 | 9.4  | + 7.7  |
| 3  | de la CHA. J-Y. | 8 m    | 0.4                                 | 0.7 | + 0.3 | 0.3                                 | 0.3 | 0     | 1      | 6.5  | + 5.5  | 0.3 | 3.2  | + 2.9  |
| 4  | CHO. P.         | 15 a   |                                     |     |       |                                     |     |       |        |      |        |     |      |        |
|    | sous traitement |        | 4.5                                 | 9   | + 4.5 | 3.5                                 | 5.5 | + 2   | 4.7    | 23.3 | + 18.6 | 7.7 | 13   | + 5.3  |
|    | sans traitement |        |                                     |     |       | 4                                   | 7   | + 3   |        |      |        | 1.5 | 11.2 | + 9.7  |
| 5  | L'ET. L.        | 8a 10m | 1.5                                 | 4.5 | + 3   | 0.5                                 | 4.5 | + 4   | 1.5    | 28.5 | + 27   | 1   | 12.5 | + 11.5 |
| 6  | OTT. J-P.       |        | 0.6                                 | 2   | + 1.4 | 1                                   | 2   | + 1   | 1.3    | 20   | + 18.7 | 1.7 | 9.3  | + 7.6  |
| 7  | BOY. E.         |        | 1.4                                 | 4   | + 2.6 | 0.8                                 | 2   | + 1.2 | 3      | 20   | + 17   | 1   | 6    | + 5    |
|    |                 |        | M                                   | Y   | X     | OE                                  | D   | E     | M      | E    | S      |     |      |        |



# RÉSULTATS DANS VINGT CAS D'OBÉSITÉ

Dans seize cas, les réponses à la Métopirone se sont révélées normales. Dans aucun de ces vingt cas, il n'a été trouvé de réponse diminuée ou nulle.

Par contre, dans quatre cas, le test a montré une réserve hypophysaire augmentée, comme dans l'observation suivante, pour lesquelles on a pu parler d'obésité hyperhormonale :

**MAL.. Chantal - née le 27-7-49 — Retard statural + obésité.**

Enfant vue à la consultation à 12 ans 4 mois.

Taille : 1,295 m. (— 12 %).

Poids : 45,700 kg (+ 70 %).

Aucun antécédent familial particulier.

A signaler : le décès du frère qui la précédait dans la fratrie, un an plus tôt, d'une méningite après trauma crânien, événement qui a retenti fortement sur le psychisme de la malade et a été suivi de troubles caractériels et d'une accentuation de l'obésité.

**Cliniquement** : Obésité prédominant au petit bassin, aux fesses, aux cuisses, traduisant une obésité de surcharge. A noter une acné importante.

Pilosité pubienne : +. Pilosité axillaire : +. Règles : 0 (elles apparaîtront normalement au cours de l'évolution). Seins : entre stade 2 et 3.

Il est prescrit un régime restrictif qui sera suivi de manière variable, et ne donnera pas de résultats appréciables.

Les dosages hormonaux montreront une F.S.H. positive à 6 u.s./24 h., donc pubertaire, et une réponse forte au test à l'A.C.T.H. et très forte à la Métopirone.

Le problème se pose de savoir si c'est l'hyperactivité hormonale qui est responsable de l'obésité, ou bien l'inverse. Il reste entier. Et les obésités étudiées dans le service montrent des réponses très diverses aux épreuves, aussi bien à l'ACTH qu'à la Métopirone, alors qu'elles se présentent cliniquement de manière identique.

| N° | NOM        | Age    | Excès de poids en % |
|----|------------|--------|---------------------|
| 1  | GOR. J.    | 10a4m  | 30%                 |
| 2  | LAN.       | 13 a   | 31%                 |
| 3  | IGR.       | 10a1/2 | 35%                 |
| 4  | SOU. P.    | 12a1/2 | 36%                 |
| 5  | LEF. G.    | 11 a   | 38%                 |
| 6  | HEB. R.-M. | 11a1/2 | 46%                 |
| 7  | DEC. D.    | 8 a    | 55%                 |
| 8  | LAB. C.    | 13a1/2 | 60%                 |
| 9  | BER. O.    | 3 a    | 69%                 |
| 10 | CAD. M.    | 9a 1/2 | 72%                 |
| 11 | MAR. A.    | 13a1/2 |                     |
| 12 | MAI. C.    | 12a1/2 | 68%                 |
| 13 | VAL. C.    | 10 a   | 29%                 |
| 14 | DEG. J.    | 9a 1/2 | 24%                 |
| 15 | MUL. P.    | 17 a   | 42%                 |
| 16 | GEN. E.    | 8 a    | 28%                 |
| 17 | MAN. M.    | 12 a   | 25%                 |
| 18 | LE BAS.    | 13a1/2 | 49%                 |
| 19 | LAB. M-F.  | 8 a    | 74%                 |
| 20 | FOU. J-C.  | 12a1/2 | 50%                 |

# RÉSULTATS DANS TROIS ÉTATS DE MAIGREUR

L'observation n° 1 montre une réponse normale à l'ACTH et à la Métopirone.

La deuxième observation montre une réponse à l'ACTH normale, et même forte, traduisant une fonction cortico-surrénale satisfaisante. Les résultats de l'épreuve à la Métopirone sont plus délicats à interpréter : l'augmentation des 17 CS, pour un enfant de quatre ans, est tout à fait convenable; la variation des 17 OH, par contre, paraît nettement discordante, évoquant un trouble de la biosynthèse du cortisol et soulevant la possibilité d'une hyperplasie surrénale congénitale. Malheureusement, l'enfant a été retiré prématurément du service et les explorations nécessaires n'ont pu être menées à bien.

Dans l'observation n° 3, une anorexie mentale, les résultats des épreuves, aussi bien à l'ACTH qu'à la Métopirone, dépassent nettement les taux normaux, tant en ce qui concerne les 17-cétostéroïdes que les 17.21-dihydroxy, 20-cétostéroïdes, sans qu'une explication satisfaisante puisse être avancée justifiant des augmentations d'une telle amplitude. De nouveaux dosages, pratiqués après retour du poids à la normale, et peut-être avant et après traitement des troubles psychiques sous-jacents, seront sans doute d'un grand intérêt.

|   |                             |      |        |     |       |     |     |       |     |      |       |     |     |       |
|---|-----------------------------|------|--------|-----|-------|-----|-----|-------|-----|------|-------|-----|-----|-------|
| 1 | PAS. B.                     | 4a   | 0.5    | 0.8 | + 0.3 | 0.4 | 0.6 | + 0.2 | 1.7 | 15   | +13.3 | 1   | 3.4 | + 2.7 |
| 2 | BEN-K. L.                   | 4a   | Traces | 0.6 | + 0.6 | 0.3 | 0.6 | + 0.3 | 0.4 | 12.2 | +11.8 | 1   | 0.9 | - 0.1 |
| 3 | BAQ. L.<br>(anorexic ment.) | 16 a | 10     | 22  | +12   | 8.5 | 20  | +11.5 | 6   | 52   | +46   | 2.5 | 20  | +17.5 |

M A I G R E U R S

# RÉSULTATS DANS DIX-SEPT CAS PATHOLOGIQUES DIVERS

Dans trois cas, la réponse obtenue a été très faible ou nulle.

Dans quatre cas, les réponses ont été faibles ou à la limite inférieure de la normale.

Dans dix cas, la réponse a été trouvée normale.

Dans la première observation, l'épreuve à la Métopirone a permis d'apporter la preuve de l'étiologie de cette hypoglycémie :

**DEL... Marc — Hypoglycémie — né le 22-5-1956.**

Enfant né à terme — 2,900 kg — 48 cm.

Resté en couveuse à Baudelocque pendant les deux premiers mois de la vie.

Pendant les 15 premiers jours, état de détresse neurologique et troubles respiratoires. Amélioration progressive. L'enfant est suivi tous les 6 mois à Baudelocque. De nombreux E.E.G. montrent des « pointes-ondes ».

**De 1956 à 1961 :** Développement staturo-pondéral et psycho-moteur satisfaisants. Aucun trouble notable. Absence de convulsions.

**Février 1961 :** Hospitalisé à Grange-Blanche pour une crise convulsive qui dure une demi-heure, avec une heure de subcoma.

Glycémie : 0,13 g/l.

Examen neurologique, E.E.G., F.O. normaux.

Trois glycémies à jeun ultérieures sont normales.

L'enfant sort avec un traitement d'Alepsal.

**Mars 1961 :** Consultation neurologique : mise au traitement par Gardénal et Alepsal (0,08 g/jour en tout), car l'E.E.G. devient perturbé.

**Août 1961 :** 1<sup>re</sup> hospitalisation dans le service pour une crise convulsive avec vomissements et sueurs.

A l'entrée, glycémie à 0,65 g/l.

Mis sous perfusion de glucosé — Amélioration progressive — Apparition de sucre dans les urines 11 heures après le début de la perfusion.

Le lendemain, l'enfant est normal.

Quatre jours après son entrée, on lui injecte en I.M. 80 U. d'ACTH-retard.

Microglycémie à jeun normale.

Nombreux E.E.G., tous perturbés, mais sans éléments typiquement épileptiques.

On fait :

- un cycle microglycémique : normal.
- épreuve d'hyperglycémie provoquée : pratiquement normale.
- épreuve d'hyperglycémie à l'adrénaline : normale.
- épreuve de charge à la leucine : normale.
- épreuve d'hypoglycémie insulinique (5 U. d'insuline) :

Deux heures après l'injection, somnolence progressive, sans sueurs.

L'interne de garde injecte 20 ml de sérum glucosé hypertonique.

1 heure 1/4 après cette administration de sérum, pâleur, agitation, crise convulsive, sueurs + + +, stertor, cyanose, Babinski bilatéral et coma complet : coma hypoglycémique complet.

On injecte 60 ml de glucosé hypertonique : réveil de l'enfant, puis 20 ml supplémentaires comme réserve de sécurité.

E.E.G., une heure après la sortie du coma : absence d'anomalies de type comitial, mais anomalies (ondes thêta) diffuses.

Chiffres de l'épreuve d'hypoglycémie insulinique :

- Départ : 0,92 g/l.
- 1 h. 1/2 après : 0,48 g/l.
- 2 heures après : 0,31 g/l.

**Conclusion :** Hypersensibilité + + + à l'insuline — Hypoglycémie fonctionnelle type Mac-Quarrie.

L'enfant sort avec ordonnance de :

- 6 repas par jour,
- 20 mg de Cortancyl/jour, pendant 2 mois.

#### Novembre 1961 :

Deuxième hospitalisation, de 4 jours, pour épreuve à la Métopirone, qui donne une réponse nulle. On note que le traitement à la prednisolone a amélioré l'état psychique de l'enfant, plus joueur, plus éveillé. Aucun malaise sous traitement. On réduit la dose de Cortancyl à 15 mg par jour, en conservant les 6 repas.

Nov. 61 à avril 62 : Suit régulièrement son traitement ; aurait fait 1 ou 2 malaises passagers.

Avril 1962 : Troisième hospitalisation pour un nouveau bilan, après arrêt de traitement de plus de huit jours.

- Glycémie Hagedorn-Jensen : 1,06 g/l.
- Nouvelle épreuve d'hypoglycémie insulinique : abandonnée en raison d'incidents de type hypoglycémique (0,55 g/l) provoqués par un simple jeûne pour prise de sang.
- Nouveau test à l'ACTH : réponse limite faible (comme le premier).
- Nouveau test à la Métopirone : réponse nulle (comme le premier), confirmant donc l'idée d'une insuffisance hypophysaire à l'origine de l'hypoglycémie — épreuve effectuée, traitement arrêté.

Devant une gynécomastie chez un enfant de huit mois (cas n° 3), le dosage de la folliculine est normal, éliminant une tumeur de la granulosa: la F.S.H. négative à 3 u.s. et la réponse normale à la Métopirone permettent d'écarter une origine anté-hypophysaire : on en conclut à une gynécomastie isolée.

#### DUB., Sylvie — 8 mois - Cas n° 3 -

71,5 cm. (+ 3 %).  
8,900 kg (+ 4 %).  
Périmètre crânien 45 cm.

- Pilosité pubienne (duvet) apparue dès la naissance.
- Augmentation brusque du volume des seins à 8 mois.
- **Antécédents :** Grossesse normale — A.N.T. — Cri immédiat — Présente trois syncopes le deuxième jour de la vie, isolées — Régime correct — Développement psycho-moteur normal. Fratrie : R.A.S. — Famille : R.A.S.

- **Examen clinique** viscéral et neurologique normal.  
Glycémie 1 g/l — Calcémie 97 mg/l.  
E.E.G. tracé normal — F.O. normaux.
- **Seins** : on sent une petite glande mammaire du volume d'une fève.
- **Ex. gynécologique** : normal ; en particulier absence de malformation des organes génitaux externes, orifices distincts, clitoris normal.
- FSH négative à 3 us.
- Test à la métopirone :  
Chiffres normaux pour l'âge — aucun signe de stimulation anormale pour l'âge.

**CONCLUSION** : Gynécomastie isolée.

Le cas n° 6, syndrome de Laurence-Moon-Biedl, montre une réponse faible aux épreuves standard à l'ACTH et à la Métopirone. Une stimulation prolongée montre, toutefois, l'existence d'une réactivité certaine de la cortico-surrénale et de l'hypophyse.

Très intéressantes sont les observations n°s 14 et 15, deux cas d'hyperplasie surrénale congénitale. Les résultats sont cependant nettement plus explicites pour le cas n° 15, l'épreuve ayant pu être effectuée après un arrêt beaucoup plus prolongé du traitement freinateur par la dexaméthasone.

**BOU... Dominique (fille) - Cas n° 14 - Née le 14-8-53.**

Hyperplasie surrénale congénitale + pilosité précoce.

Premier examen : 14-3-60 — 6 ans 7/12.

Grossesse - Accouchement : subnormaux (prise de poids : 15 kg).

Pilosité pubienne dès la naissance, augmente et se stabilise à 4 ans sans hémorragie génitale ni de poussée de congestion mammaire.

A présent des crises d'asthme et des rhinites traitées sans corticoïdes ni androgènes.

A l'examen, clitoris un peu augmenté, pilosité autour de l'orifice vulvaire, poils longs de type pubertaire.

Taille et poids normaux pour l'âge.

Urines : 17 CS normaux.

17 OH augmentés (5,4).

FS < 3 us.

Sang : 17 OH libres 8 γ % (Nl. adulte 10 γ % — 4).

Premier test à la Métopirone, avec dexaméthasone (0,5 mg/j)

| Avant      | Après (24 <sup>e</sup> à 48 <sup>e</sup> h.) | Augmentation |
|------------|----------------------------------------------|--------------|
| 17 CS 06   | 0,50                                         | 0            |
| 17 OH 0,90 | 0,20                                         | 0            |

Deuxième test à la métopirone après 9 jours d'arrêt de la dexaméthasone.

|           |     |     |
|-----------|-----|-----|
| 17 CS 1,6 | 2   | 0,4 |
| 17 OH 3,4 | 6,5 | 3,1 |

Réponse normale des 17-OH à la métopirone avec 75 % de THS (0 à 24<sup>e</sup> h. après métopirone).

Age osseux : 12 ans.

Examen gynécologique : normal.

Sexe chromatinien : féminin.

Dectancyl le 27-6-60.

Freination efficace jusqu'à ce jour.

Mars-juin 1961 : signes pubertaires : P<sub>2</sub> — A<sub>1</sub> — S<sub>2</sub>.

Or, 17 CS : 1,1 mg/ 24 h. et 17 OH :

1 mg/24 h. (sous 1 c.j de Dectancyl).

F.S.H. : entre 3 et 6 U.S.

Age osseux : 10-11 ans, inchangé.

Taille : reste à + 5 % comme au début.

Test à la Métopirone : normal, qui témoigne d'une activité corticotrope normale et tend à montrer qu'il existe un bloc incomplet.

#### GUE., Joël — Cas n° 15

Enfant de 5 ans 1/2 qui vient consulter pour des signes de précocité sexuelle.

Taille : 1,22 m. (+ 10 %).

Poids : 23,100 kg (0 %).

#### ANTECEDENTS :

Grossesse normale — Accouchement par forceps à terme — Poids à la naissance : 3,750 kg — Régime alimentaire satisfaisant — Développement psycho-moteur pratiquement normal (a souri très tard) — Aucun antécédent pathologique notable — Aucun antécédent familial.

À l'âge de 5 ans, l'on s'est aperçu d'un développement anormal de la verge avec début de pilosité pubienne. Des radios du crâne se sont révélées normales.

Au point de vue de la croissance — de la naissance à trois mois — enfant menu, presque chétif; dès la marche (15 mois 1/2), développement normal, un peu en avance; depuis l'âge de 5 ans, croissance accélérée, remarquée par les parents.

#### EXAMEN CLINIQUE :

Mis à part le développement génital, l'aspect morphologique est à première vue normal : l'enfant est bien proportionné, pas de développement excessif des masses musculaires, la morphologie n'est pas spécialement longiligne, le crâne paraît un peu petit. Toutes impressions confirmées par le morphogramme : périmètre crânien inférieur de 2 cm par rapport à la moyenne pour la taille.

Pilosité pubienne abondante à 2. Verge volumineuse avec développement de la veine dorsale (l'aspect pilosité-verge est celui d'un enfant d'une douzaine d'années au moment de sa puberté). Le volume des testicules (n° 6) est inférieur à ce qu'on attendait, vu le développement de la verge, mais supérieur à celui d'un enfant de 6 ans. Absence de pilosité axillaire. Prostate. Pas de développement des seins.

Age dentaire : normal pour l'âge.

E.E.G. : normal.

F.O. : normaux.

Age osseux : 13 à 14 ans.

Absence de toute anomalie osseuse, en particulier selle turcique normale, pas d'empreintes digitiformes ni de disjonction des sutures.

Age mental : 5 ans 7 mois pour 5 ans 10 mois d'âge réel, soit une intelligence normale.

Sexe chromatinien : en faveur du sexe masculin.

U.I.V. : normale.

Dosages hormonaux : 33 mg de 17 CS/24 h., 138 mg de pregnanetriol.

Après 15 jours de traitement par la prednisonne (20 mg/jour), le pregnanetriol chute de 138 à 1,5 mg/24 h., les 17 CS de 33 à 3,8 mg.

**CONCLUSION :** Hyperplasie surrénale congénitale.

Le traitement est poursuivi régulièrement et, contrôlé par des dosages hormonaux fréquents, montre une remarquable efficacité. La vitesse de croissance est fortement ralentie, la maturation osseuse est bloquée, par des doses adaptées de prednisonne d'abord, puis de dexaméthasone. Un contrôle après arrêt de traitement pendant six mois, conduit aux considérations suivantes :

**Au point de vue clinique,** les particularités sont : le sexe masculin, l'apparition relativement tardive des signes de virilisme (verge +, pilosité) vers l'âge de 5 ans, et le contraste entre une croissance staturale à peine accélérée (taille + 8 %) et une avance osseuse très importante. Donc, une certaine dissociation clinique.

**Au point de vue biologique,** au contraire, les résultats sont typiques de l'hyperplasie surrénale congénitale, tant par l'excès des 17CS et pregnanetriol que par leur chute sous traitement, et leur remontée, sans doute lente mais évidente, après arrêt du traitement. Quant aux 17 OH, sans doute étaient-ils à un chiffre sensiblement normal pour l'âge chronologique, mais leur montée est faible sous ACTH. La chromatographie des corticoïdes montre : une prépondérance relative et absolue des 11-OH androstérone qui est caractéristique d'une hyperplasie congénitale. Par ailleurs, peu de 11-oxyéthiocholanolone et chiffre assez bas d'androstérone ; ce dernier cependant est au moins égal à l'éthiocholanolone ou la DHA, ce qui est également fréquent dans cette affection. De plus, une grande quantité de 17-OH-pregnanolone a été repérée. Les corticoïdes alpha cétoniques sont bas : la somme TE + TF est inférieure ou égale à 300 microgrammes par 24 h., ce qui indique à la fois un déficit et la présence de petites quantités des dérivés du cortisol. Il n'y a pas d'élévation de la TS (inférieure à 40 microgrammes). Il n'a pas été repéré d'autres corticostéroïdes normaux ou anormaux.

Le traitement est ensuite repris, continuant à assurer une freination efficace.

L'épreuve à la Métopirone, qui entraîne une augmentation des 17CS, alors que les 17 OH restent stationnaires et très bas, confirme le blocage surrénalien.

Dans l'observation n° 16, le test à la Métopirone a permis d'écarter l'hypothèse d'une origine hypophysaire à l'affection, tout au moins, en toute rigueur, d'établir que la fonction corticotrope est normale. Comme toujours, la possibilité d'une dissociation des fonctions corticotrope et somatotrope ne peut être écartée.

**ARO., Albert - né le 3-8-1948 — Gigantisme + luxation congénitale bilatérale du cristallin — Cas n° 16**

Age : 14 ans 1/2.

Taille : 186 cm. (+ 19 %).

Poids : 85,800 kg.

Vient consulter dans le service avec le diagnostic de Maladie de Marfan.

Dans les antécédents familiaux, on note le grand-père maternel qui mesurait 1,95 m., le grand-père paternel, 1,75 m. et parmi la fratrie (dix enfants), les garçons sont grands (entre 1,70 m. et 1,86 m.), tandis que les filles sont plutôt petites (entre 1,55 m. et 1,65 m.).

Parmi les antécédents personnels, rien de bien particulier.

C'est à l'âge de 7 ans qu'est porté le diagnostic de Maladie de Marfan.

A 10 ans, baisse de l'acuité visuelle, découverte de la subluxation congénitale des deux cristallins. Un souffle systolique découvert au même âge.

C'est depuis l'âge de 11 ans que la croissance s'est fortement accélérée.

A l'examen clinique : il existe une grande taille avec membres longs et en particulier une envergure nettement supérieure à la taille. Mais les masses musculaires sont importantes et de bonne qualité. Il n'y a aucune atrophie ni au niveau des mains, pieds, ni des segments proximaux : le tissu sous-cutané est de bonne épaisseur et il y a une adiposité cutanée surtout tronculaire — mammaire et abdominale. Il existe sur les bras (face antérieure), sur les épaules et à la partie supérieure du tronc, de fines vergetures qui sont orientées transversalement sur le tronc, longitudinalement sur les bras. La pilosité est abondante, bien répartie, normale pour un individu pubère.

L'examen cardio-vasculaire retrouve un souffle systolique disparaissant presque complètement en décubitus dorsal, ombre cardiaque normale, E.C.G. normal.

L'examen ophtalmologique confirme la subluxation congénitale des deux cristallins.

La F.S.H. est comprise entre 5 et 10 U.S.

Les taux de base de 17CS et de 17OH sont normaux.

L'augmentation après stimulation par l'A.C.T.H. est normale pour les 17CS (+ 4,5) à la limite inférieure du normal pour les 17OH(+ 8,5), après Métopirone, elle est normale pour les 17 CS (+ 3), plutôt élevée pour les 17OH (+ 12,3)).

L'âge osseux est de l'ordre de 15-16 ans.

Le Q.I. est à 96 % (épreuves verbales), 76 % aux tests de performances (très gêné par sa vue défectueuse).

**EN CONCLUSION**, l'aspect morphologique n'est absolument pas celui d'une maladie de Marfan, et les rapports doigts/métac. et mains/taille sont à la limite supérieure de la normale.

La cardiopathie est plus que douteuse.

Seule est certaine la luxation bilatérale du cristallin : anomalie qui peut se rencontrer à l'état isolé.

La taille élevée doit, sans doute, être considérée comme un caractère génétique et non liée à un hyperpituitarisme éventuel contredit par l'épreuve à la Métopirone qui se révèle pratiquement normale.

| N° | NOM       | Age                                | Diagnostic                                       | 1. 7 C S |        |       |       |            |            | 1 7 0 H      |       |       |       |            |            |
|----|-----------|------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|--------|-------|-------|------------|------------|--------------|-------|-------|-------|------------|------------|
|    |           |                                    |                                                  | A.       | C.     | T.    | H.    | METOPIRONE |            |              | A.    | C.    | T.    | H.         | METOPIRONE |
|    |           |                                    |                                                  | avant    | après  | augm. | augm. | avant      | après      | augm.        | avant | après | augm. | avant      | après      |
| 1  | DEL. M.   | 5a 1/2                             | Hypoglycémie                                     | 0,3      | 1,2    | +0,9  |       | 0,5<br>0,2 | 0,4<br>0,3 | -0,1<br>+0,1 | 0,9   | 13,7  | +12,8 | 2,5<br>1,8 | 3<br>1,6   |
| 2  | HAD. A.   | 15a 1/2                            | Klinefelter                                      |          |        |       |       | 3          | 4,5        | +1,5         |       |       |       | 4          | 7,5        |
| 3  | DUB. S.   | 8 m                                | Gynécomastie isolée                              |          |        |       |       | traces     | traces     | 0            |       |       |       | 0,6        | 1,1        |
| 4  | MAU. J-J. | 18 a                               | Acromégalie                                      | 4        | 11     | +7    |       | 3,6        | 6          | +2,4         | 4     | 34,7  | +30,7 | 2,2        | 8,2        |
| 5  | MOU. C.   | 17a 1/2                            | Polymalformé                                     | 3,1      | 6,4    | +3,3  |       | 4,5        | 5          | +0,5         | 3,6   | 16,8  | +13,2 | 3,8        | 14,3       |
| 6  | FAN. M.   | 12 a                               | Syndr. Laurence-Moon-Biedl                       | traces   | traces | 0     |       | 2          | 3,8        | +1,8         | 2,2   | 9,4   | +7,2  | 0,8        | 2,4        |
|    |           | (après 3 jours ACTH ou Métopirone) |                                                  | 0,6      | 3,6    | +3    |       | 1,7        | 5,9        | +4,2         | 2,5   | 25,8  | +23,3 | 2,7        | 8          |
| 7  | LIE. J.   | 11 a                               | Goître isolé                                     | 1,5      | 4      | +2,5  |       | 2,4        | 3,9        | +1,5         | 2,6   | 28,5  | +25,9 | 4          | 6,7        |
| 8  | BEL. A.   | 14 a                               | Goître simple                                    | 1        | 6,5    | +5,5  |       | 1          | 1          | 0            | 4,6   | 18,6  | +14   | 3,8        | 7,9        |
| 9  | BOK. M.   | 11 m                               | Précocité pituitaire                             |          |        |       |       | traces     | traces     | 0            | 0,9   | 18,8  | +17,9 | 1          | 3,2        |
| 10 | DEL. J-L. | 11 a                               | Aplasie des organes gén. ext. - d° -             | 3,5      | 6      | +2,5  |       | 2,2        | 3          | +0,8         | 3,8   | 11,3  | +7,5  | 4          | 6,3        |
| 11 | DEL. G.   | 14 a                               | Diabète                                          | 4        | 8,5    | +4,5  |       | 4          | 4,5        | -0,5         | 3,7   | 22,7  | +19   | 4,6        | 10,3       |
| 12 | LER. L.   | 15 a                               | Synd. Cornélia-Del.                              | 0,4      | 1,5    | +1,1  |       | 0,3        | traces     | +0,3         | 1,5   | 14    | +12,5 | 2,2        | 5,2        |
| 13 | PET. B.   | 8 m                                | Hyperpl. Surren. congénitale                     | 0,08     | 0,5    | +0,42 |       | 0,08       | 0,2        | +0,12        | 0,9   | 11,9  | +11   | 0,5        | 3,4        |
| 14 | BOU. D.   | 9 a                                | sous freination(dexaméthas) trait arrêté 9 jours |          |        |       |       | 0,6<br>1,6 | 0,5<br>2   | -0,1<br>+0,4 |       |       |       | 0,9<br>3,4 | 0,2<br>6,5 |
| 15 | GUE. J.   | 10 a                               | Hyperpl. surr. cg. 33                            |          | 37,5   | +4,5  |       | 6          | 8,5        | +2,5         | 2,8   | 5,9   | +3,1  | 1,1        | 1          |
| 16 | ARO. A.   | 14a 1/2                            | Gigantisme + luxation cong.crist.                | 8,5      | 13     | +4,5  |       | 11,5       | 14,5       | +3           | 6,5   | 15    | +8,5  | 6          | 18,3       |
| 17 | COR. J-J. | 10a 1/2                            | Addison                                          | 0,4      | 0,8    | +0,4  |       | 0,5        | 0,5        | 0            | 0,7   | 0,9   | +0,2  | 0,7        | 0,7        |



# CONCLUSIONS

La Métopirone (2-méthyl-1, 2 bis-(3-pyridyl)- 1 propanone ou SU-4485 Ciba) agit par inhibition sélective de la 11- $\beta$ -hydroxylase surrénalienne et, partant, bloque, in vivo, la synthèse du cortisol au stade précurseur de la 17- $\alpha$ -hydroxycortexone (substance S de Reichstein ou 11-desoxycortisol).

Ce dernier composé ne possède pas les propriétés freinatrices du cortisol sur la sécrétion d'hormone corticotrope par l'hypophyse.

Aussi, hormis les cas d'atrophie du cortex surrénalien (maladie d'Addison, traitement prolongé par les corticoïdes), l'épreuve à la Métopirone permet d'apprécier les potentialités de la fonction corticotrope hypophysaire, de la « réserve hypophysaire en ACTH », en mesurant les variations des éliminations urinaires des 17-cétostéroïdes et des 17-21-dihydroxy, 20-cétostéroïdes avant et après l'administration de Métopirone à doses convenables.

La comparaison de ces variations avec celles enregistrées au cours de l'épreuve à l'ACTH-retard permet une interprétation encore plus correcte des interrelations hypophyso-cortico-surrénale.

Quatre types de réponse peuvent être observés :

## 1. — Réponse nulle.

Elle a été notée dans 8 nanismes ou retards de croissance — dont 2 syndromes de Turner — avec ou sans infantilisme ou retard mental et comprenant un cas de crânio-pharyngiome dont les réponses, à la limite de la nullité ont montré cependant une faible conservation de la fonction corticotrope, ce qui est surprenant dans le tableau de grande insuffisance hypophysaire qu'il présentait. Un état de maigreur a présenté une réponse discordante : normale pour les 17CS et nulle pour les 17OH; d'autres investigations n'ont malheureusement pas pu être poursuivies.

Ces réponses négatives traduisent l'insuffisance de la fonction corticotrope de l'anté-hypophyse.

## 2. — Réponse diminuée,

qui a été constatée dans 10 cas de retard de croissance, un syndrome de Klinefelter, une gynécomastie isolée, un syndrome de Laurence-Moon, un goitre isolé.

## 3. — Réponse normale.

Elle l'a été, bien entendu, chez les 26 enfants normaux qui ont servi à établir les taux de référence. Ces taux présentent une élévation régulière suivant l'âge et aussi une grande variation individuelle. L'expression des résultats en valeur absolue est la plus intéressante du point de vue clinique. En rapportant ces résultats à la surface corporelle, on voit cependant que seule l'activité androgénique de la corticosurrénale est influencée par la poussée de croissance de la période pubertaire.

Les résultats ont été également normaux dans 40 cas de retard de croissance, dans six myxoedèmes, dans seize obésités, dans un état de maigreur, dans neuf états pathologique divers : acromégalie, malformations

multiples goitre simple, précocité pileuse isolée, deux cas dans une même fratrie d'aplasie des organes génitaux externes, un diabète sucré, un syndrome de Cornélia Delange, un gigantisme.

#### 4. — Réponse augmentée,

qui a été trouvée dans quatre cas de retards de croissance, ainsi que dans un cas d'anorexie mentale avec aménorrhée, ce qui est surprenant. Une telle réponse excessive a également été obtenue dans quatre cas d'obésité de surcharge, dans un cas de myxoedème congénital dans lequel cette réponse traduisait peut-être un hyperpituitarisme.

Pratiqué également dans deux cas d'hyperplasie surrénale congénitale, le test à la Métopirone a confirmé le blocage et la déviation métaboliques, entraînant une élévation notable des 17CS et une variation minime ou nulle des 17 OH.

De l'ensemble de ces constatations, il ressort que l'épreuve à la Métopirone est précieuse pour rechercher en présence d'un syndrome endocrinien ou métabolique une éventuelle insuffisance hypophysaire. Ce qui présente un intérêt tout particulier pour le diagnostic des insuffisances staturales dont l'origine hypophysaire apparaît souvent possible, mais non certaine.

Une réponse nulle ou diminuée affirme presque à coup sûr l'origine hypothalamo-hypophysaire d'un retard statural. Cependant, une réponse normale, ou même augmentée n'exclut pas cette étiologie puisque des différentes fonctions hypophysaires, seule est explorée la fonction corticotrope.

L'épreuve à la Métopirone confirme ainsi et précise l'existence chez l'enfant d'insuffisances anté-hypophysaires dissociées et, pour la première fois en clinique, permet une approche directe de la physio-pathologie hypophysaire.

Vu, le Doyen :  
BINET

Vu, le Président de Thèse :  
M. LELONG

Vu et Permis d'imprimer  
le Recteur de l'Académie de Paris :  
SARRAILH

# BIBLIOGRAPHIE

- Bierich, J.R. Von ; Schönberg, D. und Eckler, E. : Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-Nebennierennin densystems. Dtsch. med. Wschr. 87 : 8 (1962) - 87 : 84 (1962).
- Bissel, G.W. et coll. : A preliminary study of the use of 2-methyl-1,2-bis (3-pyridyl)-1-propanone (SU 4885) as a test of pituitary function in man. N.Y. St. J. Med. 1 : 3596 - 3608 (oct. 1959).
- Brownie, A.C. and Hunter, R.B. : The effect on adrenocortical function in man of 1, 2-bis-(3-pyridyl)-2-methyl-1-propanone-ditartrate (SU 4885). J. Endocr., 18 : 3, XIII-XIV (apr. 1959).
- Chart, J.J.; Sheppard, H.; Allen, M.J.; Bencze, W.L. and Gaunt, R. : New amphenone analogs as adrenocortical inhibitors. Experientia, 14 : 4, 151 (15 avr. 1958).
- Cleveland, W.W. and Migeon, C.J. : Response to an 11-hydroxylase inhibitor (SU 4885) in patients with adrenal hyperplasia and their parents. Am. J. Dis. Child. 100 : 473 (1960).
- Cleveland, Green and Migeon : J. of Ped. 57 : 376 (1960).
- Farmer A.; Herod J.W.; Pittman J.A. and Hill R. : Studies on adrenal cortical and anterior pituitary responsiveness. Clin. Res. 8 : 1, 82 (1960).
- Farmer A.; Hile S.R.; Pittman J.A.; Herod J.W. : The plasma 17-hydroxy-corticosteroid response to corticotropin, SU4885 and lipopolysaccharide pyrogen. J. Clin. Endocrin. Metab. 21 : 4, 433-455 (apr. 1961).
- Froesch, E.R.; Labhart, A.; Neher, R.; Prader, A. und Ziegler, W. : Diagnostische Anwendung eines neuen Adrenostaticum. Schweiz. med. Wschr., 89 : 47, 1232 (21 nov. 1959).
- De Gennes, L.; Bricaire, H.; Moreau, L. et Mathieu de Fossey, B. : Un nouveau test d'exploration hypophysaire : le test à la Métopirone ou SU-4885 (à propos de 18 observations personnelles). Bull. méd. Soc. méd. Hôp. Paris, 14/15 : 511-521 (1961).
- Gold, E.M.; Bigler, R.; Newmann, St.; Angers, M. and Di Raimondo, C. : Studies of pituitary adrenocortical relationships with an 11-beta-hydroxylase inhibitor of the adrenal cortex. Clin. Res., 7 : 1, 64-65 (1959).
- Gold, E.M.; Di Raimondo, V.D. and Forsham, P.H. : Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11-beta-hydroxylase inhibitor (SU-4885). Metabolism 9 : 3 (1960).
- Gold, E.M.; Kent, J.T. and Forsham, P.H. : Clinical use of a new diagnostic agent, methopyrapone (SU-4885), in pituitary and adrenocortical disorders. Ann. internal med., 54, 2, 175-188 (feb. 1961).
- Goldzieher, J.W. and Laitin, H. : Evaluation of pituitary-adrenal axis in simple hirsutisms. J. Clin. Endocr. Metab. 20 : 967 (1960).
- Henke, W.J.; Doe, R.P. and Jacobson, M.E. : A test of pituitary reserve utilizing intravenous SU-4885, with a new method for extraction of 11-desoxycorticosteroids. J. Clin. Endocr. Metab. 20 : 1527 (1960).

- Hökfelt, B. and Rolf Luft : The effect of suprasellar tumours on the regulation of adrenocortical function. *Acta endocrinologica*, **32**, 177-186 (1959).
- Jayle, M.F.; Crepy, O. et Scholler, R. : in *Analyse des stéroïdes hormonaux*. **II** : 21 (Masson, éd., 1962).
- Hertoch, R. de ; Van Hentenriek, D. et Huet, J.J. : La réactivité corticotrope hypophysaire au cours de l'anorexie nerveuse d'après l'épreuve au cortico-inhibiteur SU-4885. *Ann. Endocr.* **21** : 321 (1960).
- Horwitt, B.N.; Sobel, Ch. and Colub, O.J. : Evaluation of the activity of corticosteroid 11-beta-hydroxylase. *Nature*, 4769, 1006-1007 (March 61).
- Jenkins, J.S.; Meakin, J.W.; Nelson, H. and Thorn, J.W. : Inhibition of adrenal steroid 11-oxygenation in the dog. *Science*, **128**, 478-480 (1958).
- Jenkins, J.S.; Pothier, L.; Reddy, W.J.; Nelson, D.H. and Thorn, J.W. : Clinical experience with selective inhibition of adrenal function. *Brit. med. J.*, **1** : 398 (1959).
- Kent, J.R.; Gold, E.M. and Forsham, P.H. : Use of methopyrapone (SU-4885) in the diagnostic of Cushing's syndrome. *Clin. Res.* **2**, 1, 73 (1961).
- Lelong, M.; Jayle, M.F.; Scholler, R.; Borniche, P.; Canlorbe, P. et Roure, H. : Méthode simplifiée d'exploration de la cortico-surrénale par l'ACTH-retard chez l'enfant normal. Ses résultats. *Sem. Hôp. Paris (Ann. Péd.)* **34** : 428 (1958).
- Lelong, M. ; Jayle, M.F.; Canlorbe, P.; Borniche, P. and Scholler, R. : Assessment of adrenal cortex function in children using long-acting corticotropin. — A paraître.
- Liddle, G.W.; Island, D.; Estep, H. and Tomkins, G.M. : Modification of adrenal steroid patterns in man by means of an inhibitor of 11-beta-hydroxylase. *J. Clin. Invest.* **37** : 912 (1958).
- Liddle, G.W.; Island, D.; Lance, E.M. and Harris, A.P. : Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment. *J. clin. Endocrin.* **18** : 906-911 (1958).
- Liddle, G.W.; Estep, H.L.; Kendall, J.W.; Williams, W.C. and Townes, A.W. : Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J. Clin. Endocrin. Metab.* **19** : 875 (1959).
- Liddle, G.W.; Island, D. und Walser, A. : SU-4885 (metopiron) test zur bestimmung der Hypophysen - Nebennieren - Reserve. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 47, 1351-1354 (nov. 1960).
- Mathieu de Fossey, B.; Bricaire, H. et de Gennes, L. : Un nouveau test d'exploration hypophysaire : le test à la Métopirone ou SU-4885. *Presse Méd.*, **69** : 1035 (1961).
- Meakin, W.; Tantangoo, M.S.; Crabbe, J.; Baykes, T.S. and Nelson, D. : Pituitary adrenal function following long term adrenal steroid therapy. *Amer. J. Med.* **29** : 459, (1960).
- Nelson and Woodward : Severe adrenal atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis- (parachlorophenyl)-1,1, dichloroethane (DDD or TDE). *Arch. of Pathol.* **48** : 387, (1949).
- Nichols and Sheehan : Effect of DDD on alloxan diabetes. *Endocrinology*, **51** : 362. (1952).
- Pascalini, J.R. : Formas de conjugación de los corticosteroides urinarios. *Acta physiol. latino-amer.* **10** : 135. (1960) .

- Roche, J. ; Michel, R. ; Jouan, P. et Cormier, M. : Effets de la 2-méthyl-1, 2-bis-(3-pyridyl)-1-propanone (SU-4885) sur la sécrétion «in vitro » des corticostéroïdes par la surrénale du rat. C.R. Soc. Biol., **153**, 12 : 1905-1908, (1959).
- Scholler, R. ; Busigny, M. et Jayle, M.F. : Méthode de dosage des 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes (17-OH-corticoides)). Fiche technique biologique in Sem. Hôp. Paris, Arch. Soc. Franç. Biol. Méd., **2**, 49 (mars 1957).
- Shaldon, St. and Mc. Laren, J. : An 11-beta-hydroxylase inhibitor in the treatment of resistant ascites. Lancet
- Steiker, D.D. ; Bongiovanni, A.M. ; Eberlein W.R. and Leboeuf, G. : Adrenocortical and adrenocorticotropic function in children. J. Ped. **59** : 884, (1961).
- Van Wyk, J.J. and Grumbach, M.M. : Syndrome of precocious menstruation and galactorrhoea in juvenile hypothyroidism : an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. of Pediatr. **57** : 416, (1960).
- Wettstein, A. : Biosynthèse des hormones stéroïdes. Experientia **XVIII-8** : 329, (15.8.61).

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Introduction .....                                        | 17 |
| Historique .....                                          | 19 |
| Byosynthèse .....                                         | 23 |
| Le test à la Métopirone .....                             | 29 |
| Méthodes .....                                            | 33 |
| Résultats chez 26 enfants normaux .....                   | 35 |
| — dans 60 cas de nanisme et de retard de croissance ..... | 41 |
| — dans 6 cas de myxoedème .....                           | 51 |
| — dans 20 cas d'obésité .....                             | 55 |
| — dans 3 états de maigreur .....                          | 57 |
| — dans 17 cas pathologiques divers .....                  | 59 |
| Conclusions .....                                         | 67 |
| Bibliographie .....                                       | 69 |



